

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



CONSUMO DE FÁRMACOS Y MORTALIDAD GENERAL EN PERSONAS
MAYORES DE 65 AÑOS. COHORTE NEDICES

TESIS DOCTORAL DE:

CANDELAS GÓMEZ MATEOS

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

**FÉLIX BERMEJO PAREJA
SATURIO VEGA QUIROGA**

Madrid, 2013

©Candelas Gómez Mateos, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA



TÍTULO

**CONSUMO DE FÁRMACOS Y MORTALIDAD GENERAL EN
PERSONAS MAYORES DE 65 AÑOS. COHORTE NEDICES**

Memoria para optar al grado de doctor

Bajo la dirección de los doctores:

D. Félix Bermejo Pareja

D. Saturio Vega Quiroga

CANDELAS GÓMEZ MATEOS

TESIS DOCTORAL

MADRID 2013

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido de forma desinteresada a incrementar mis conocimientos y me han aportado toda su ayuda para conseguir mis objetivos, en especial al Doctor D. Félix Bermejo Pareja por infundirme su buen hacer y su constante esfuerzo para la elaboración de esta tesis. También al Doctor D. Saturio Vega Quiroga de quien he aprendido el valor del trabajo y la constancia profesional y también por su colaboración y apoyo decidido durante todos estos años.

A mis padres y amigos que siempre me han alentado sinceramente en los momentos difíciles, sin los cuales no hubiera sido posible mi desarrollo y enriquecimiento personal.

A mis compañeros que me han cedido su tiempo desinteresadamente para que mi desempeño en esta labor fuera posible.

A todos ellos mi más sincero agradecimiento y mi satisfacción por haber podido contar en mi vida con personas tan valiosas.

A mis padres Antonio y Evangelina

ÍNDICE

SUMMARY	1
<i>INTRODUCTION.....</i>	<i>3</i>
<i>OBJECTIVE</i>	<i>4</i>
<i>POPULATION AND METHODS</i>	<i>4</i>
<i>Statistical analysis.....</i>	<i>6</i>
<i>RESULTS</i>	<i>7</i>
<i>CONCLUSIONS</i>	<i>10</i>
INTRODUCCIÓN.....	13
1. <i>INTRODUCCION.....</i>	<i>15</i>
HIPÓTESIS	35
2. <i>Hipótesis.....</i>	<i>37</i>
OBJETIVOS	39
3. <i>Objetivos</i>	<i>41</i>
POBLACIÓN Y MÉTODOS	43
4.1. <i>Diseño del estudio</i>	<i>45</i>
4.2. <i>Selección de las áreas geográficas.....</i>	<i>46</i>
4.3. <i>Población de estudio</i>	<i>49</i>
4.4. <i>Criterios de selección.....</i>	<i>49</i>
4.5. <i>Metodología general del estudio</i>	<i>49</i>
4.6. <i>Fases del estudio:.....</i>	<i>50</i>
4.7. <i>Criterios diagnósticos.....</i>	<i>60</i>
4.8. <i>Cuestionarios de recogida de información.....</i>	<i>60</i>
4.9. <i>Equipo investigador.....</i>	<i>63</i>
4.10. <i>Aprendizaje y entrenamiento de los miembros del equipo</i>	<i>63</i>
4.11. <i>Control de calidad</i>	<i>63</i>
4.12. <i>Aspectos éticos.....</i>	<i>64</i>

4.13. Ayudas recibidas por el estudio NEDICES	64
4.14. Miembros del estudio NEDICES.....	65
4.15. Participación y datos sociodemográficos.....	66
4.16. Registro de la mortalidad.....	66
4.17. Análisis estadístico	67
4.18. Revisión bibliográfica	69
RESULTADOS	71
5.1. Resultados generales	73
5.2. Tipos de fármacos más utilizados	76
5.3. Consumo de fármacos por centro	78
5.4. Consumo de fármacos por sexo	79
5.5. Consumo de fármacos por grupos de edad.....	80
5.6. Consumo de fármacos por grupos de edad y sexo.....	83
5.7. Consumo de fármacos y salud objetiva.....	86
5.8. Hábito alcohólico y tabáquico.....	87
5.9. Nivel cultural	87
5.10. Mortalidad y consumo de fármacos	89
5.11. Consumo de fármacos y mortalidad según sexo.....	93
5.12. Kaplan-Meier de supervivencia y Regresión de Cox.....	98
5.13. Indicadores de mortalidad	108
5.14. Método Kaplan- Meier y Regresión de Cox (2º modelo para el tipo de Fármacos consumidos y salud subjetiva)	113
5.15. Validación de los modelos.....	114
5.16. Correlación con otras variables.....	114
DISCUSIÓN	115
6.1. Introducción	117
6.2. Discusión del método	118

6.3. Población seleccionada	122
6.4. Entrevistadores	123
6.5. Instrumentos	124
6.6. Discusión de los resultados	129
6.7. Consideraciones metodológicas al estudio	138
CONCLUSIONES	141
7. Conclusiones.....	143
ANEXOS.....	145
PUBLICACIONES RELACIONADAS	147
GLOSARIO Y ABREVIATURAS.....	149
GLOSARIO.....	151
ABREVIATURAS	153
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	155

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. PAÍSES CON MAYOR ENVEJECIMIENTO Y PROYECCIÓN EN EL 2050	16
TABLA 2. PRINCIPALES ESTUDIOS POBLACIONALES CON DATOS DE SALUD EN ANCIANOS	20
TABLA 3. PRINCIPALES ESTUDIOS POBLACIONALES EN ANCIANOS EN ESPAÑA.....	22
TABLA 4. CONSUMO DE MEDICAMENTOS POR GRUPOS DE EDAD EN LAS DOS ÚLTIMAS SEMANAS; AÑO 2006	25
TABLA 5. PRINCIPALES INVESTIGACIONES QUE RELACIONAN FÁRMACOS Y MORTALIDAD	33
TABLA 6. PROTOCOLOS DE LA FASE I. CORTE BASAL. CUESTIONARIO (CARA A CARA)	53
TABLA 7. PROTOCOLOS DE LA FASE I. CORTE BASAL	54
TABLA 8. CUESTIONARIO DE ACTIVIDADES FUNCIONALES (FAQ DE PFEFFER, 1982).....	57
TABLA 9. MMSE- 37 (ADAPTACIÓN DE FOLSTEIN)	58
TABLA 10. CLASIFICACION DE SUSTANCIAS FARMACOLOGICAS Y MEDICAMENTOS (OMS)	62
TABLA 11. POBLACIÓN DEL CORTE BASAL EN EL ESTUDIO NEDICES (TRES ÁREAS)	73
TABLA 12. POBLACIÓN CRIBADA EN EL ESTUDIO NEDICES POR EDAD, SEXO Y ÁREA (ESTUDIO BASAL, 1994).....	74
TABLA 13. MEDIAS DE CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD	81
TABLA 14. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD EN PORCENTAJES	82
TABLA 15. MEDIAS DE CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO	83
TABLA 16. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y DESCRIPCIÓN	88
TABLA 17. MORTALIDAD TOTA EN PORCENTAJES DE LA POBLACIÓN (N=5052) DISTRIBUIDA POR GRUPOS DE EDAD Y NÚMERO DE FÁRMACOS	92
TABLA 18. DISTRIBUCIÓN DEL CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD ENTRE LOS FALLECIDOS (N=2550)	93
TABLA 19. CONSUMO DE FÁRMACOS Y ESTADO VITAL POR SEXO EN PORCENTAJES	96
TABLA 20. MEDIAS Y MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA (AÑOS) EN LOS GRUPOS DE EDAD.....	102
TABLA 21. MEDIAS Y MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA ASOCIADAS AL CONSUMO DE FÁRMACOS POR SEXO	103
TABLA 22. MEDIAS Y MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA (AÑOS) POR SEXO.....	104
TABLA 23. MEDIAS Y MEDIANAS DE SUPERVIVENCIA (AÑOS) POR CENTRO	106
TABLA 24. HAZARD RATIO DE MORTALIDAD A 5, 10 Y 13 AÑOS	109
TABLA 25. REGRESIÓN DE COX MODELO MULTIVARIADO INCLUYENDO MORBILIDAD A LOS 13 AÑOS.....	112
TABLA 26. REGRESIÓN DE COX (2º MODELO CON SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS Y SALUD SUBJETIVA)	113

TABLA 27. COEFICIENTES DE CORRELACIÓN SOBRE EL CONSUMO DE FÁRMACOS114

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. LOCALIZACIÓN DE LAS TRES ÁREAS GEOGRÁFICAS	48
FIGURA 2. DIAGRAMA DE FLUJO DEL CORTE BASAL (1994)	56
FIGURA 3. ESQUEMA GENERAL Y CONSUMO DE FÁRMACOS	75
FIGURA 4. SUBGRUPOS TERAPÉUTICOS MÁS UTILIZADOS EXPRESADOS EN PORCENTAJES EN LA COHORTE NEDICES	77
FIGURA 5. CONSUMO DE FÁRMACOS POR CENTRO (LISTA, ARÉVALO, MARGARITAS)	79
FIGURA 6. CONSUMO DE FÁRMACOS SEGÚN SEXO.....	80
FIGURA 7. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD (65-69) Y SEXO.....	84
FIGURA 8. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD (70-74) Y SEXO.....	84
FIGURA 9. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD (75-79) Y SEXO.....	85
FIGURA 10. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD (80-84) Y SEXO.....	85
FIGURA 11. CONSUMO DE FÁRMACOS POR GRUPOS DE EDAD (DE 85 Y MÁS AÑOS) Y SEXO.....	86
FIGURA 12. PATOLOGÍAS MÁS PREVALENTES EN LA COHORTE NEDICES	87
FIGURA 13. MORTALIDAD EN RELACIÓN AL CONSUMO DE FÁRMACOS Y ESTADO VITAL.....	91
FIGURA 14. NÚMERO DE FÁRMACOS CONSUMIDOS Y SU RELACIÓN CON LA MORTALIDAD.....	91
FIGURA 15. CONSUMO DE FÁRMACOS Y ESTADO VITAL SEGÚN SEXO	95
FIGURA 16. MORTALIDAD SEGÚN CONSUMO DE FÁRMACOS Y POR SEXO (HOMBRES)	97
FIGURA 17. MORTALIDAD SEGÚN CONSUMO DE FÁRMACOS Y POR SEXO (MUJERES).....	97
FIGURA 18. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA SEGÚN NÚMERO DE FÁRMACOS CONSUMIDOS	99
FIGURAS 19. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD (65-69 AÑOS).....	99
FIGURA 20. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD (70-74 AÑOS)	100
FIGURA 21. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD (75-79 AÑOS)	100
FIGURA 22. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD (80-84 AÑOS)	101
FIGURA 23. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR GRUPOS DE EDAD (85 Y MÁS AÑOS)	101
FIGURA 24. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA SEGÚN SEXO (HOMBRE)	105
FIGURA 25. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA SEGÚN SEXO (MUJER)	105
FIGURA 26. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR CENTRO: LISTA	107

<i>FIGURA 27. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA POR CENTRO: ARÉVALO</i>	<i>107</i>
<i>FIGURA 28. KAPLAN-MEIER DE SUPERVIVENCIA: LAS MARGARITAS</i>	<i>108</i>

SUMMARY

INTRODUCTION

The number of elderly people has increased in every country in the last century and it is expected that this trend will continue in the coming years. All developed countries similar including Spain, where the number of people 65 and over is about 17% as estimated by the National Statistical Institute.

This population group is a large consumer of resources and their needs will increase in the near future, so it will be necessary to develop policies that ensure the sustainability of a system where care of the elderly represents an important investment of material and human resources.

Elderly people are a sector of the population with particular characteristics, including high levels of disability, and comorbidity affected with high prevalence of certain diseases such as cardiovascular diseases, diabetes mellitus, hypertension, cancer, obesity and neurodegenerative diseases.

Knowledge of these circumstances has led to decades of research to deepen the knowledge of the determinants of health and disease in the elderly. Research such as the Framingham study, Honolulu study, EPESE study, Alameda County Study, Rotterdam study in Holland, ILSA study in Italy or Goteborg study in Sweden.

In all these investigations is found evidence that chronic disease is a constant in this population group and the consumption of drugs has increased as result of the presence of one or more diseases in these subjects.

It's also been shown that the consumption of various drugs by the same individual has its risks, and the elderly with polimedication are frequently exposed to adverse reactions, drug interactions, lack of therapeutic adherence. Many of these circumstances lead to an increased number of hospital admissions and mortality.

Since aging is a process that affects various organs and systems with health consequences, leading to certain chronic diseases that need several drugs.

OBJECTIVE

the object of this study is to evaluate the association of the consumption of drugs (specially high consumption) and overall mortality in people over 65 in the NEDICES cohort (followed-up over a period of 13 years). Also to determine the effect on mortality of several variables: age, sex, level of education, types of drugs, comorbidity, self-rated health, tobacco and alcohol consumption that might modify this association.

POPULATION AND METHODS

The NEDICES cohort survey is a population census-based aimed at detecting age-associated neurological disorders in people aged 65 and over, with two types of objectives, neurological and general. General objectives are the study of health status, lifestyle, polypharmacy drugs consume, cardiovascular risk factors and their impact on mortality.

As neurological objectives it is proposed to analyze epidemiological aspects (prevalence, incidence, and risk factors) of several chronic neurological

diseases: dementia and Alzheimer's disease, cognitive impairment, Parkinson's disease and Parkinsonism, stroke and transient ischemic and senile tremor.

The geographic areas chosen are: Las Margaritas a working-class neighborhood in Getafe (Greater Madrid); Lista, a professional-class neighborhood in the Salamanca district of Central Madrid; and agricultural zone of Arévalo county (125 Km northwest of Madrid). These areas had sufficient differences in social structures to allow the study of elderly samples with different lifestyles and risk factors, and represent a broad spectrum of current social and economic conditions in Spain. Initially, letters explaining the survey and inviting participation were mailed to 6,395 participants. Of these, 5,914 were deemed eligible for screening, however, only 5,278 persons (89,2%) were actually screened.

The study had two phases:

Phase I and screening instrument. In this phase of the baseline study (1993-1994), an in-person evaluation was performed by interviewers (social workers, student nurses and general physicians). The evaluation included a questionnaire of approximately 500 items assessing demographic information, health status, neurological disease risk factors, all current medications, and variables about lifestyle. A short questionnaire was mailed to subjects (or to their general Physicians) who had refused the in-person (direct) interview.

Subject was required about medication used the last week and was corroborated by the packaging presentation and information from the attending doctor

Phase II:

Phase II refs to the examination by trained neurologist of individual with positive screening for dementia (i.e., a score of 23 points or less in the MMSE-37 and > 5 points on the Pfeffer FAQ scale). If the neurologists had any doubt or aetiology, the subject could be sent to the Department of Neurology of the University Hospital “12 de Octubre” for further assessment.

Follow-up data on death were collected until December 31th, 2007. The date of death was obtained from the National Population Register of Spain (National Statistical Institute). In Spain, all deceased individuals receive a death certificate, completed by a doctor, at the time of death. The certificate is then sent to the local police authority in the municipality where the person had been living, and the information is collected in the National Register. The cause of death (using the International Classification of Diseases, ICD-9th Revision, [Http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm](http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm)) was classified into 6 main categories. Dementia, cerebrovascular disorders, other cardiovascular disorders (pulmonary embolism, congestive heart failure, myocardial infarction, heart or aortic rupture, and a-systole), respiratory diseases, cancer and other causes (infections, trauma, genitourinary or gastrointestinal disorders).

Statistical analysis

Descriptive statistics were expressed as proportions and means with standard deviations. We compare the distributions of categorical variables using contingency tables and differences by Chi-square test. Level of significance was established for p value < 0.05.

We used the Kaplan-Meier method to calculate mean survival times in each group and the Log Rank tests were performed in order to evaluate the significance of the difference between survival curves for different levels of drugs consumption.

We used Cox's proportional-hazards models to estimate the risk of mortality associated with drugs consumption, this generated hazard ratios (HR) with adjust for the effect of aging along the study period, and 95% confidence intervals (CI) were generated. All participants alive on or after December 31th, 2007 were censored in the analysis.

The discriminatory power of the adjusted models was evaluated by the Harrell's "C" index.

Pearson and Spearman correlation coefficient was used to verify the association between other variables and mortality.

All the other statistical analyses were performed using SPSS software, version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA), and STATA version 11.1 (StataCorp, College Station, Tx)

RESULTS

Letters explaining the survey and inviting participation were mailed to 6,395 subjects. Of these, 5,914 subjects were deemed eligible for screening and 5,278 subjects (89.2%) were screened.

Drug consumption statistics were collected from 5052 subjects, 2134 men and 2918 women with an mean age of 74,15 (SD = 6,88), range (65-103).

During of 13 years of follow up, the cohort experienced 2550 (50.5%) deaths, of which group consumed drugs 4085 (80.9%) and 967 (19.1%) did not consume.

The average consumption was 2.15 (SD = 1.63) drugs per person per day. For men 2.01 (SD = 1.68) and females 2.25 (SD = 1.59).

The drugs were mainly used for the central nervous system, cardiovascular, and musculoskeletal system.

Analysis (univariate model) included variables such as age (in groups: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 and ≥ 85 years and over), sex, center, consumption levels (pooled from 0, 1, 2, 3, 4, to ≥ 5 drugs), morbidity (anemia, osteoarthritis, diabetes mellitus, osteoporosis, hypertension, heart disease, COPD, cancer or tumors, hip fracture, dementia, depression, tremor, Parkinson's disease, stroke, peripheral vascular disease, hearing problems, visual problems), alcohol and tobacco consumption.

Significant ($p < 0.05$) variables included (showed an association): age, male sex, center, education level of education, drug consumption, comorbidity analyzed, use alcohol used and tobacco consumption.

Kaplan-Meier curves showed a mean survival of 9.95 years (95% CI = 9.84 -10.07) and significant differences were estimated among people with high consumption (especially in consumer groups of four and five drugs). Those groups showed shorter survival than those with lower consumption.

Analyse were made at five and ten years to ensure the quality and reliability of measurements and rule out the influence of other factors on the measurements.

In the first Cox model, to calculate crude and adjusted risks (with time-dependent variable), were introduced variables that had been significant in the univariate analysis and after adjustment were significant at 13 years of follow-up: male gender (HR 1.94 [95% CI = 1.76 - 2.15]), age groups (70-74 years: HR 1.44, [95% CI = 1.23 - 1.67]), (75-79 years: HR 2.13 [95% CI = 1.77 - 2.56]), (80-84 years: HR 2.90 [95% CI = 2.31 - 3.63]), (≥ 85 years: HR 4.10, [95% CI = 3.12 - 5.38]).

Consumption from two drugs, (for 2 drugs: HR 1.28 [95% CI = 1.09 - 1.50], for 3 drugs: HR 1.46 [95% CI = 1.24 - 1.72] for 4 drugs: HR 1.50 [95% CI = 1.26 - 1.79] for 5 or more drugs: HR 1.84 [95% CI = 1.55 - 2.17]). In relation to objective health were significant diabetes mellitus (HR 1.47 [95% CI = 1.31 - 1.64]), COPD (HR 1.49 [95% CI = 1.33 - 1.66]), hip fracture (HR 1.39 [95% CI = 1.14 - 1.70]) and dementia (HR 2.96 [95% CI = 2.50 - 3.51]) observed no association in the other variables analyzed. The alcohol habit was protective factor (HR 0.84 CI [95% = 0.75 - 0.93]) as Arévalo HR 0.77 [95% CI = 0.68 - 0.87] and Las Margaritas HR 0.77 [95% CI = 0.68 - 0.87].

In the second Cox regression model including the types of drugs most consumed (therapeutic subgroups) and subjective health (categories were grouped into poor health and very poor, fair, and good and very good). Values were significant ($p < 0.05$) for subjective health fair, poor and very poor; in the type of drugs, significant values were obtained for inhaled bronchodilators, loop diuretics and cardiac glycosides. Arévalo and Las Margaritas were protective factors. The predictive capability of models was evaluated by the Harrell's "C"

index, included in the model (1) the types of drugs most commonly used, and in the model (2) the most common diseases in addition to self-rated health. The concordance index for the model (1) was 0.7291 and 0.7349 for the model (2).

The influence that other factors might have on drug consumption were controlled and self-rated health was determined (through three questions described in the Materials and Methods section), functional disability (measured by Pfeffer scale) and the number of diseases.

We used Pearson and Spearman correlations (parametric and non-parametric models) to evaluate this possible association. It was observed that 17.2% of the consumption of drugs is explained by functional disability, 32.4% and 47.9% by subjective health and comorbidity respectively.

CONCLUSIONS

- Drug consumption increases with age, older age groups are those that consume more drugs.
- Women consume more in all categories, but have longer survival and lower mortality than men.
- Mean survival decreases with increased consumption of drugs and in this study that the consumption of drugs is an independent predictor of mortality after adjustment for center, age, sex, literacy, comorbidity (analyzing the most common diseases in this age group), types of drugs (most commonly used in this population) and subjective health.

- This study verifies that in the short-term (five years), consumption from four or more drugs is an independent predictor of mortality and likewise in the long term (13 years) predicts mortality from the use of two or more drugs.
- The high consumption of drugs is associated with mortality, likely because it is a marker for the presence of comorbidity and severity of comorbid medical conditions.
- This investigation showed that the use of drugs is itself a variable that predicts an increase of mortality independently.
- Some drugs such as inhaled bronchodilators, loop diuretics and cardiac glycosides are predictors of mortality.

Also subjective health in its definitions of fair, poor or very poor is meant as a predictor of mortality.

- The strength of the study is being a population-based 2 cohort study (13 years of follow-up) and the limitation is that the inclusion of many variables makes lose many subjects in which consumption is not known.

Key Words: “Cognitive impairment, “death”, “dementia”, “drug use” “elderly”, “mortality” and “polypharmacy”

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCION

La sociedad actual se caracteriza por haber alcanzado un enorme progreso en aspectos científicos y tecnológicos cuyas proyecciones al ámbito de la salud han servido para alcanzar cuotas de bienestar difícilmente pensables en periodos históricos anteriores.

En este sentido la atención sanitaria, en países occidentales preferentemente, se ha convertido en un fenómeno de enormes dimensiones sociales en parte debido a la globalización de los avances científicos y su deriva en el campo de las nuevas tecnologías (*Rosen y Mays, 1998; Battista y Hodge, 1999*).

Sin embargo todos estos avances que han permitido incrementar la esperanza de vida, disminuir las tasas de mortalidad infantil y materna además del control de la natalidad -evitando muertes prematuras- también han desencadenado una situación que en estos momentos se percibe como muy preocupante si no se adoptan las medidas preventivas oportunas, tendentes a controlar las repercusiones, en lo que se proyecta como un incesante incremento en el número de personas ancianas y muy ancianas en la población mundial (*Olshansky et al, 1993*).

El número de personas de 65 y más años se ha incrementado exponencialmente en todos los países durante el siglo pasado y se prevé un aumento en el futuro. Los países desarrollados y en desarrollo presentan similitudes con respecto a esta circunstancia y lo mismo le ocurre a la población española situándose en la actualidad según las estimaciones y proyecciones del Instituto Nacional de Estadística entre las más envejecidas

del mundo - a pesar del repunte de la natalidad y de la inmigración en los últimos años - con 7.765.046 de personas ancianas, es decir el 16,67% de la población total tiene 65 y más años, (INE, 2012). Véase tabla 1.

Tabla 1. Países con mayor envejecimiento y proyección en el 2050 *

PAISES	2005 (%)	2050 (%)
JAPON	19,7	37,7
ESPAÑA	16,8	33,2
ITALIA	19,7	32,2
ALEMANIA	18,8	30,2
UCRANIA	16,1	27,6
FRANCIA	16,3	25,9
REINO UNIDO	16,1	24,1
RUSIA	13,8	23,8
CHINA	7,7	23,7
MEXICO	5,8	21,2
EEUU	12,3	21,0
BRASIL	6,1	19,4

* Fuente: UN. *World Population Prospects: The 2006 revision*. NU. Consulta Mayo de 2008.
Tomado del INE, 2008

Pero si preocupa el incremento experimentado entre los mayores de 65 años, tanto más preocupante resulta el aumento detectado de los muy ancianos, es decir, de aquellas personas de 80 y más años, además de los nonagenarios y centenarios cuyas proyecciones de crecimiento en las últimas décadas se elevan muy por encima de lo esperado (Carrillo y Bermejo, 2008). Según los

últimos indicadores demográficos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, este grupo alcanza un porcentaje del 5,3% sobre la población total y un 27,2% sobre la población mayor (*INE, 2012*).

Las razones por las que esta situación está provocando grandes debates internacionales, se debe a que este grupo poblacional es un gran consumidor de recursos, cuyas necesidades se verán incrementadas en un futuro próximo y a las que habrá que hacer frente.

Los ancianos representan un sector de la población con unas características que les son propias, como presentar pluripatología, altas cuotas de discapacidad, son seres frágiles y muestran una elevada prevalencia de determinadas enfermedades tales como las cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, la obesidad, el cáncer y las enfermedades neurodegenerativas entre otras (*Browson et al, 1993*). Esto quiere decir que si además del envejecimiento de la sociedad, las poblaciones son proclives a presentar distintos grados de enfermedad e incapacidad será necesario aplicar las medidas oportunas tendentes a conseguir un envejecimiento libre de discapacidad y con el grado de autonomía suficiente durante el máximo de tiempo posible.

En este contexto, en los años 60 se iniciaron una serie de estudios poblacionales (*Jiménez et al, 2004*) dirigidos a dilucidar todos aquellos factores que actúan a favor o en contra de un envejecimiento saludable, entre los que cabe citar el estudio Framingham, el estudio Honolulu, y el estudio Alameda County. Todos ellos diseñados en principio para investigar factores de riesgo

cardiovascular (*Stallones, 1987*), y que sin embargo dado el inesperado incremento de la esperanza de vida, posteriormente se determinó ampliar su duración y se diseñaron nuevos estudios de seguimiento sobre estas poblaciones iniciales.

En la misma línea de trabajo se han realizado seguimientos en cohortes poblacionales y específicos en personas mayores de 60 años. Entre estos destacan los estudios EPESE (*Established population for epidemiological studies of the elderly*) en EEUU (*Cornoni-Huntley et al, 1986*), el estudio de envejecimiento canadiense (*Anónimo, 1994*), el estudio Rotterdam en Holanda (*Hofman et al, 1991*), el estudio ILSA italiano (*Amaducci, 1992; Maggi et al, 1994*), el estudio de Goteburgo en Suecia (*Svanborg, 1998*).

Dado que la esperanza de vida sigue aumentando, durante las dos últimas décadas el interés por la longevidad de las poblaciones se ha incrementado y muchos países a través de organismos internacionales han promocionado una serie de investigaciones multicéntricas cuyos resultados se han visto plasmados entre otros en los siguientes estudios: FINE, CALAS, HALE, SENECA (*Menotti et al, 2001; Walter-Ginsburg et al, 2002; Knoop et al, 2004; de Groot et al, 2004; Jiménez, 2006*). En la tabla 2, se muestra una selección de los principales estudios sobre envejecimiento realizados en todo el mundo durante el siglo pasado.

Siguiendo con las investigaciones cuyo objetivo gira alrededor del envejecimiento, es importante reseñar que la elevada incidencia y prevalencia que presentan determinadas enfermedades asociadas al mismo, han

conseguido despertar el interés de muchos investigadores, como es el caso de las demencias y sus tipos, y aprovechando la circunstancia de que muchos de estos estudios habían recopilado numerosos datos acerca de la salud de los mayores, se sumaron a un proyecto Europeo desarrollado durante los años 80 y 90 denominado EURODEM (*Chadwick, 1992; Launer et al, 1992; Van Duijin y Hofman, 1992*). Este proyecto consistió en la realización de una serie de investigaciones epidemiológicas multicéntricas sobre demencias en países como Inglaterra, Holanda, Suecia, Finlandia, Francia, España, Italia, entre otros. La coordinación del proyecto se efectuó desde el departamento de Epidemiología de la Universidad Erasmus de Rotterdam por el Dr. Hofman y se proyectó un estudio posterior coordinado por el Dr. Rocca desde Florencia, desarrollado en ciudades europeas. Entre ellos destacan dos proyectos españoles, el estudio Zarademp (*Lobo et al, 1992*) y el estudio realizado en Pamplona (*Manubens et al, 1995*). En la misma dinámica de investigación destaca otro proyecto bajo iniciativa europea, el denominado “Proyecto Ad-HOC” (*Carpenter et al, 2004*), en el que estuvieron incluidas varias áreas de once países con el objetivo de determinar y comparar el nivel y calidad en la prestación de servicios; entre estos tenemos aquellos realizados en las ciudades de Praga (República Checa), en Copenhague (Dinamarca), en Helsinki (Finlandia), en Amiens (Francia), Nüremberg y Bayreuth en Alemania, Reykiavik (Finlandia), Milán y Monza en Italia, Rotterdam (Holanda), Oslo (Noruega), Maidstone y Ashford en Inglaterra y en Estocolmo (Suecia).

Además de los anteriores y de nuevo bajo iniciativa europea, merece mención por su trascendencia el estudio CLESA Project (*Kalache y Crepaldi, 2003*),

cuyo objetivo fue abordar los determinantes de calidad y utilización de servicios en personas mayores. Este último estuvo integrado por seis estudios longitudinales en diferentes países: el estudio ILSA (Italia), el estudio Tam ELSA (Finlandia), el estudio Calas (Israel), el estudio AL-Leganés (España), el estudio SATSA (Suecia) y el estudio LASA (Holanda). En la tabla 2 se exponen los principales estudios poblacionales a nivel mundial con datos en salud en ancianos durante el siglo pasado. En la tabla 5, figuran algunos de los estudios realizados durante el siglo actual.

Tabla 2. Principales Estudios poblacionales con datos de salud en ancianos*

ESTUDIOS	PARTICIPANTES	INICIO
FRAMINGHAM, EEUU	M. P. Y V. ADUL (Y DE > 65)	1948
HELSINKI AGING STUDY	M. P. >75 AÑOS	1950
DUKE UNIVERSITY, EEUU	M. C: V. >60 AÑOS	1955
BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY, EEUU	V. ADULTOS Y ANCIANOS	1958/61
ZUPTHEN, HOLANDA	P. SELEC. ADUL (Y >65)	1960
ALAMEDA COUNTY, EEUU	M. P. R. (≥20)	1965
BONN, ALEMANIA	SELECC MULTIPLE, > 60 AÑOS	1965
HONOLULU, HAWAI	P. HOMBRES. ADULT (Y > 65)	1965/68
GOTEBURGO, SUECIA	P. SELEC. >70 AÑOS	1971
MANITOBA LONGITUDINAL STUDY, CANADA	M. P. E. > 65 AÑOS	1971
TAMPERE LONGITUDINAL STUDY, FINLANDIA	M.P. E. >60 AÑOS	1979
EPESE (4 POBLACIONES EN EEUU)	M. P. >65 AÑOS	1983/84
SNES (SICILIA)	M P. >60	1984
FINE (FINLANDIA, ITALIA, NUEVA ZELANDA)	M. P. >64	1884 Y 1985
THE MOVIES PROJECT, EEUU	P .RURAL (≥65)	1987
DUBBO (AUSTRALIA)	M. P. E. > 60 AÑOS	1988

TABLA 2. CONTINUACIÓN		
ROTTERDAM ELDERLY STUDY, HOLANDA	M. P. \geq 65 AÑOS	1989
THE BRONX AGING STUDY	P.V (\geq 75) COMMUNITY COHORTE	1991
THE NOTTINGHAM LONGITUDINAL STUDY	P (\geq 65)	1983
THE KUNGSHOLMEN PROJECT	P (\geq 75)	1987
PAQUID, FRANCIA	M. P. > 65 AÑOS	1988
LUND, SUECIA	M. P. > 80 AÑOS	1988
SENECA, MULTINACIONAL	M. M. E. >75 AÑOS	1988
THE LIVERPOOL MRC STUDY, YK	P (\geq 65)	1988/94
THE MRC-CFA, UK	P (\geq 65)	1991
CHSA, CANADA	MP. > 65 AÑOS	1991
ILSA, ITALIA	M.P. E. > 65 AÑOS	1991
CLESA PROJECT (MULTINACIONAL 6 ESTUDIOS)	M. M. > 65 AÑOS	VARIOS
THE KOUPIO STUDY, FINLANDIA	P (>75)	1998
ZARADEM, ESPAÑA	P (\geq 65)	1987
NEDICES, ESPAÑA	P (>65)	1994
<p>M.P.: MUESTRA POBLACIONAL; P: POBLACIÓN; V: VOLUNTARIOS; M.M.: MUESTRA MULTINACIONAL; E: ESTRATIFICADA, R: : REPRESENTATIVA; C.:COMUNITARIA; ADUL: ADULTOS; SELEC: SELECCIONADA; () DURANTE EL ESTUDIO DE LA COHORTE ALGUNOS ESTUDIOS (DUKE, ZUTPHEN, ALAMEDA COUNTY) INCLUYEN VARIAS COHORTES A LO LARGO DEL TIEMPO. BLS: BALTIMORE LONGITUDINAL STUDY, SHOCK ET AL. (VEASE BIBLIOGRAFÍA). CHSA: CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING. EBL Y ET AL (VÉASE BIBLIOGRAFÍA) CLESA: COMPARISON OF LONGITUDINAL EUROPEAN STUDIES ON AGING (FINLANDIA, ITALIA, HOLANDA, ESPAÑA, ISRAEL, SUECIA). MINICUCI ET AL, AGING CIN EXP RES, 2003; 15: 187-202 (VÉASE BIBLIOGRAFÍA). EPESE: ESTABLISH POPULATION FIR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF THE ELDERLY. CORNONI ET AL, (VEASE BIBLIOGRAFIA). ILSA: ITALIAN LONGITUDINAL STUDY ON AGING (AMADUCCI ET AL, 1992, VÉASE BIBLIOGRAFÍA). PAQUID: PERSONNES AGEES QUID. (DARTIGUES ET AL. REV NEUROL (PARIS), 1991; 147: 225-30). SNES: SICILIAN NEURO-EPIDEMIOLOGIC STUDY(MENEGHINI ET AL, NEUROEPIDEMIOLOGY, 1991; 10: 70-85</p>		

*(Tomado de Bermejo et al, 2007 y modificada). No se incluyen los de la década del 2000 y más, véase tabla 5)

Como se ha mencionado anteriormente, España ha participado en colaboración con otros países en diversos proyectos internacionales. Los principales estudios transversales y de cohortes en ancianos se pueden ver en tabla 3 (Gabriel y Bermejo, 1994; Jiménez, 2006). Muchos de estos son encuestas transversales y entre otros los objetivos fueron la evaluación de la demencia, determinar la incidencia o prevalencia de enfermedades neurológicas crónicas y las enfermedades psiquiátricas (Lobo et al, 1992; del Barrio et al, 2005). Además de estos estudios también existen las encuestas de salud en el ámbito nacional. La ENS del ministerio de Sanidad (*Encuesta Nacional de Salud, 1997 y sucesivas*) y la Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud (EDDES) realizada a lo largo de varios años donde se evalúa el estado de salud y discapacidades a lo largo del tiempo. España también ha participado en la denominada encuesta Panel de Hogares de la Unión Europea en la que se recoge información de la esperanza de vida libre de discapacidad (Génova y Pereira, 2002).

Tabla 3. Principales estudios poblacionales en ancianos en España (socio-médicos y encuestas con más de 500 ancianos)*

ENCUESTAS NACIONALES PERIÓDICAS EN POBLACIÓN ANCIANA				
LUGAR/AÑO	TIPO POBLACIÓN	TIPO ESTUDIO	TAMAÑO (N)	SELECCIÓN
<i>E. DISCAPACIDADES, 1986, 1999</i> <i>E: N. DE SALUD, 1987,1993,95,97,2001</i>	<i>GENERAL > 0</i> <i>GENERAL > 16 AÑOS</i> <i>(ANCIANOS REPRESENTATIVA)</i>	<i>TRANSVERSAL</i> <i>TRANSVERSAL</i>	<i>n >200.000</i> <i>VARIABLE</i> <i>n > 20.000</i>	<i>E. PROPORCIONAL</i>
E: ENCUESTA DE DISCAPACIDADES: EDDM 86: ENCUESTA SOBRE DISCAPACIDADES, DEFICIENCIAS Y MINUSVALÍAS DE 1986. EDDES 99: ENCUESTA DE DISCAPACIDADES Y ESTADO DE SALUD DE 1999 (INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, 2002). E.N.S.: ENCUESTA NACIONAL DE SALUD, 1987...).				

TABLA 3. CONTINUACIÓN (ENCUESTAS NACIONALES PERIÓDICAS EN POBLACIÓN ANCIANA)				
LUGAR/AÑO	TIPO POBLACIÓN	TIPO ESTUDIO	TAMAÑO (N)	SELECCIÓN
C.A DE MADRID	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL	2.005	E.
GUADIX (GRANADA)	TERCERA EDAD (R)	TRANSVERSAL	590	E.
ESCAV	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL		E, EDAD, SEXO, HABITAT
ESBARNA	GENERAL	LONGITUDINAL	922	E. POR EDAD
D. DE MADRID	TERCERA EDAD (R)	TRANSVERSAL	2.500	E. POR ZONAS
BARRIO TETUÁN (MADRID)	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	1.481	E. POR EDAD
LIBRO BLANCO DE GERIATRÍA	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL	1.500	?
UDP	TERCERA EDAD (R Y U)	TRANSVERSAL	1.851	E. POR EDAD
ZARADEMP, ZARAGOZA, 1987	TERCERA EDAD (R Y U)	COHORTE	1.080	E.
NUESTRO MAYORESES BARCELONA	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	2005	?
VALLE DE LENIZ	> 64 AÑOS	TRANSVERSAL	890	PADRÓN
1994 (COHESCA)	GENERAL	TRANSVERSAL	11.704	E. COMUNIDADES
NEDICES 1994	TERCERA EDAD (R Y U)	COHORTE	5.278	TRES ÁREAS
EPICARDIAN 1994	TERCERA EDAD (R Y U)	COHORTE	6.715	CUATRO ÁREAS
ESTUDIO VIGO, 1996	TERCERA EDAD	COHORTE	841	
P. ANCO CÓRDOBA, 1997	GENERAL (> 60)	COHORTE	10103	
PAMPLONA, 1997	NONAGENARIOS	TRANSVERSAL	268	
ENVEJECER EN LEGANÉS, 1999	TERCERA EDAD	COHORTES	1.237	PADRÓN
ESTUDIO MADRID	TERCERA EDAD	TRANSVERSAL	667	
ENCUESTA UA MADRID	> 60 AÑOS	TRANSVERSAL	4.000	REP P ESPAÑOLA
ESTUDIO TOLEDO	TERCERA EDAD	COHORTES	3.214	COMPLEJA
CA: COMUNIDAD DE MADRID; ESCAV: ENCUESTA DE SALUD DE LA COMUNIDAD AUTONOMA VASCA; ESBARNA: ENCUESTA DE SALUD DE BARCELONA; B: BARRIO; SE: SOCIEDAD ESPAÑOLA; UDP: UNION DEMOCRATICA PENSIONISTAS; FMC: FUNDACION CAJA MADRID; ZARADEM: EL ESTUDIO ZARAGOZA (DEMENCIA Y DEPRESIÓN EN LA POBLACIÓN GERIÁTRICA ESPAÑOLA). NEDICES: NEUROLOGICAL DISORDER IN CENTRAL SPAIN. P: PROYECTO; R: RURAL; U: URBANO; E: ESTRATIFICADA; REP P: REPRESENTATIVA POBLACION				

¹Tomada de Bermejo et al, 2007

Teniendo en cuenta que la salud es un concepto controvertido e interpretable y que involucra determinados aspectos tanto físicos, psíquicos, ambientales y familiares de las personas, la mayoría de las investigaciones lo abordan a través del análisis de sus determinantes. Esto significa que la expresión *salud* o *saludable*, y más concretamente cuando este término es utilizado para describir determinadas circunstancias que afectan a las personas mayores, su significado tiene una proyección multidimensional (McDowell y Newell, 1987), abordando situaciones que comprenden desde la funcionalidad, la patología, los recursos sociales, el nivel de ingresos, la vivienda, la familia, la autopercepción, el consumo de fármacos y el incremento en su utilización. Estos dos últimos aspectos de gran importancia por ser el objeto de la presente investigación y muy ligado a otros determinantes esenciales en el bienestar psicofísico y social de la persona mayor.

Por tanto, a la hora de evaluar los aspectos más influyentes en la salud de los ancianos, los tratamientos farmacológicos tienen su propio espacio y en la inmensa mayoría de los trabajos referenciados anteriormente, el consumo de fármacos ha sido evaluado, tanto cualitativamente como cuantitativamente (número y clasificación por grupos terapéuticos), además de ponerlos en relación con la comorbilidad. En la tabla 4 se pueden observar los tipos de fármacos más consumidos en España por grupos de edad según la Encuesta Nacional de Salud, correspondientes el año 2006.

Tabla 4. Consumo de medicamentos por grupos de edad en las dos últimas semanas; Año 2006 *

EDAD**/MEDICAMENTOS***	DE 0 -15	DE 16- 24	DE 25-44	DE 45-64	≥ 65
CATARROS, GRIPE	46,2	26,3	19,6	13,8	12,6
DOLOR	27,6	51,0	52,9	49,3	44,4
LAXANTES	1,3	2,0	2,3	4,2	7,4
ANTIBIÓTICOS	12,7	9,5	6,6	5,8	5,5
TRANQUILIZANTES	1,6	2,8	10,4	17,8	24,1
ALERGIA	10,6	8,1	7,7	4,5	3,8
REUMA	-	0,2	1,6	9,4	18,1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL		0,5	4,1	27,7	53,7
CORAZÓN		0,2	1,0	7,5	22,8
S. DIGESTIVO	-	4,5	9,0	14,3	21,0
ANTIDEPRESIVOS		1,1	6,0	11,6	10,4
COLESTEROL		0,6	2,5	16,6	23,9
DIABETES	0,4	0,6	1,4	8,2	15,6

****Edad en años;***Medicamentos: expresado en %;**

***Fuente: INE: INEBASE: Encuesta Nacional de Salud. Tablas nacionales, 2006. Utilización de servicios sanitarios y consumo de medicamentos. INE, consulta en Junio de 2011**

Cuando las investigaciones sobre consumo de fármacos incluyen la prescripción, dispensación e ingesta, están utilizando unos instrumentos que por su idoneidad son capaces de detectar los factores responsables de la utilización inadecuada y además sirven para diseñar las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad y la eficiencia de la atención sanitaria. Algunos estudios epidemiológicos realizados en los Estados Unidos sobre población no institucionalizada indican que aproximadamente más del 90% de las personas de 65 y más años, consumen al menos un fármaco a la semana, el 40% consume 5 ó más y un 12% consume 10 ó más (*Kaufman et al, 2002*). De tal manera que estas personas con elevado consumo podrían ser víctimas de

reacciones adversas e interacciones (*Bjerrum et al, 1998; Veehof et al, 1999; Gurtwitz, 2003*), falta de adherencia terapéutica (*Stoerh et al, 2008*), consumo inapropiado (*Fillenbaum et al, 2004; Fialova et al, 2005*), y dan lugar a un incremento en las hospitalizaciones y la mortalidad (*Klarin et al, 2005*), como se ha verificado en algunas revisiones (*Higasi et al, 2004; Hajjar et al, 2007*).

En otro tipo de estudios efectuados en los Estados Unidos y Canadá, se documentó que el consumo inapropiado en personas institucionalizadas puede acercarse al 40% y en la población general el rango varía entre el 14% y el 37% (*Zhang et al 2001; Fialova et al, 2005*). Esta circunstancia también se refleja en los estudios europeos con diferencias según los países (*Johnell y Klarin, 2007*).

Un nuevo aspecto también tratado en investigaciones recientes hace referencia a los cambios experimentados en las tendencias con respecto a los modelos de consumo comparado con las décadas precedentes (*Jylhä, 1994; Kaufman et al, 2002*). Entre las causas que motivan el cambio no sólo están el auge del envejecimiento y la prevalencia e incidencia de determinadas enfermedades sino también las nuevas aportaciones derivadas de la industria farmacéutica, las pautas prescriptivas, la cultura sanitaria y las demandas de la población (*Hanlon et al, 2001*).

En consecuencia, se observa en la literatura médica el desarrollo de numerosos estudios epidemiológicos que entre otras aportaciones también se han interesado por los tratamientos farmacológicos en ancianos, abordando aspectos como el incremento en el consumo o polifarmacia, la adherencia o

cumplimiento terapéutico y sus consecuencias como las reacciones adversas, las interacciones y su asociación con la morbilidad y la mortalidad.

Con respecto a la posible asociación entre la mortalidad y el consumo de fármacos, hasta ahora los datos obtenidos por las investigaciones que han abordado este aspecto no son concluyentes, y en algunos casos la asociación fue significativa cuando los fármacos utilizados fueron diuréticos (*Fried et al, 1998*), entre diuréticos e hipoglucemiantes (*Jagger y Clarke, 1988*) y entre fármacos cardiovasculares en general y diuréticos en particular (*Campbell, 1985*). Para *Landahl* (1987) esta asociación resultó significativa pero sólo en el caso de ancianos varones.

En la misma línea de investigación, un grupo de estudios multicéntricos evidenciaron que entre las personas que presentaban un elevado consumo de fármacos había también un número elevado de fallecidos, como es el caso del *CLESA Project* (*Noale et al, 2005*). En un subestudio del *Bronx Aging Study* (*Hershman et al, 1995*) también el número de pacientes fallecidos fue muy elevado entre los consumidores de fármacos. En el estudio *EPESE* (*Espino et al, 2006*) señala a la polifarmacia como predictor de mortalidad, especialmente significativo en aquellas personas que consumían 4 o más fármacos. Pero posiblemente el estudio más relevante centrado en este aspecto, donde se aborda la relación entre ambas variables de forma más directa es el realizado en Finlandia, el estudio *KUOPIO 75+* (*Jyrkkä et al, 2009 b*), donde el análisis sobre utilización de fármacos se realizó en función a los niveles de consumo fijados para el estudio (no polifarmacia, polifarmacia y excesiva polifarmacia).

El resultado obtenido fue que las personas no polimedicadas tenían una elevada supervivencia, mientras que la supervivencia más corta se obtuvo en el grupo que estaba tipificado como de “excesiva polifarmacia” con un consumo de 10 ó más fármacos. También un subestudio perteneciente al denominado “*MoVies Project*” concluyó exponiendo que el número de fármacos prescritos es un predictor de mortalidad (*Ganguli et al, 2005*).

Pero a pesar de que los datos apuntan a la relación existente entre consumo de fármacos (especialmente cuando este consumo rebasa los cuatro fármacos) y el incremento en la mortalidad, no se puede pasar por alto que el elevado consumo se encuentra directamente relacionado con la pluripatología que presenta este grupo poblacional (número y gravedad de procesos patológicos). Es obvio que cuando se estudian los modelos de prescripción aparece una clara correlación entre comorbilidad y polimedicación (*Buajordet et al, 2001; Crentsil et al, 2010*), es decir la enfermedad y su grado de severidad determinan el consumo así como la elevada mortalidad.

El envejecimiento es un proceso que afecta a diversos órganos y sistemas con consecuencias sobre la salud dando lugar al desarrollo de determinadas enfermedades como son las de origen cardiovascular y respiratorio, los procesos degenerativos de tipo osteoarticular, la insuficiencia renal, las enfermedades neurodegenerativas, la diabetes mellitus, la insuficiencia venosa y los diversos tipos de cáncer (entre los principales), precisando múltiples valoraciones integrales en el caso de las personas mayores, como es el análisis de la comorbilidad (*Tooth et al, 2008*).

La comorbilidad hace referencia a la presencia de varias patologías en una misma persona, una de las cuales puede emerger como enfermedad referente con una etiología común y que requiere diferentes tratamientos (*Schellevis et al, 1993; Van den Akker et al, 1998; Marengoni et al, 2008*).

Los individuos afectos de comorbilidad son proclives a la discapacidad, ingresos hospitalarios frecuentes y prolongados, institucionalización, mala calidad de vida, merma de la función física, polimedicación y además son susceptibles a fallecer prematuramente (*Guralnik et al, 1998*). El impacto físico y psicológico en el individuo depende de las condiciones coexistentes, de la severidad de los procesos así como de la edad del paciente (*Loeb et al, 2003; Taylor et al, 2010*). La edad representa en la gran mayoría de los estudios el predictor más fuerte con respecto al incremento de enfermedades coexistentes en las personas ancianas (*Knottnerus et al, 1992, Van der Akker et al, 1998*).

En consecuencia hablar de pluripatología supone hacer referencia a procesos crónicos, prolongados en el tiempo, irreversibles y con una pérdida gradual de autonomía, con graves repercusiones sociales y además un elevado riesgo de presentar nuevas patologías relacionadas (*Smith y O'Dowd, 2007*). El impacto que tienen en la funcionalidad y en la calidad de vida determina que muchos de estos procesos mórbidos sean fuertes predictores de institucionalización y mortalidad (*Valderrama et al, 2002*).

En el estudio FINE, se establece que casi todas las enfermedades crónicas están asociadas con ratios altos de mortalidad, comparado con la tasa media

de la población y con las tasas en las personas libres de enfermedad (*Menotti et al, 2001*).

En el Estudio DUKE-EPESE se observó que las personas mayores con hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer están afectadas de gran comorbilidad; en concreto afecta al 47% de los hipertensos y al 88% de los individuos que presentan enfermedad cerebrovascular (*Maddox y Douglas, 1973*).

En el estudio ANSAN coreano se encontró que el 78% de las personas mayores padecían procesos crónicos y un 46,8% más de dos (*Woo et al, 2007*).

Estas circunstancias provocan en las personas mayores además de una mala calidad de vida, una percepción negativa de su estado de salud. La salud autopercebida o subjetiva se instaura como un reflejo de la severidad de los problemas crónicos, siendo propuesta por muchos estudios como un buen predictor de mortalidad (*Appels et al, 1996*).

Cuando las personas mayores autoevalúan su salud, lo hacen con referencia a varios parámetros, como pueden ser: el número de enfermedades crónicas, el grado de funcionalidad o discapacidad, la información proporcionada por su médico, el entorno familiar y social y su propia capacidad para el autocuidado y calidad de vida (*Idler y Benjamini, 1997*).

La expectativa de desarrollo de roles sociales, engloba la habilidad para mantener la independencia en las actividades de la vida diaria. Algunos

trabajos han demostrado una correlación muy importante entre salud subjetiva, función subjetiva y medidas de capacidad funcional entre personas mayores y consecuentemente el grado de funcionalidad tiene un impacto significativo e independiente en la salud percibida (*Wolinsky y Jonhson, 1992*). Se ha observado que ante la presencia de enfermedad, la respuesta a la autoevaluación de la salud estaba mediada por el grado de discapacidad y limitación funcional. En este contexto se manifiesta un acercamiento al concepto de salud que se basa en aspectos funcionales en cuanto al desempeño de roles y la enfermedad se vería involucrada en un constructo multidimensional donde la definición de salud trasciende criterios estrictamente médicos o impuestos externos e incluiría comportamientos proactivos y factores contextuales en su definición (*Kaplan y Camacho, 1983*).

Un paso adelante, lo constituye el resultado de considerar el eje calidad de vida, salud percibida y grado de funcionalidad. El anciano frecuentemente espera que el incremento de la edad lleve aparejado el incremento en el número de enfermedades crónicas, pero a menos que estas condiciones comprometan y aumenten el grado de severidad de la capacidad funcional y autocuidado, no ve afectada su calidad de vida. Esta es una característica fuertemente asociada con la percepción de la salud (*Okun et al, 1984*).

Por lo tanto salud percibida y el grado de funcionalidad emergen como predictores independientes de mortalidad en aquellas personas incapaces de cuidar de sí mismas, incrementando los sentimientos negativos y en riesgo de

muerte (*Mossey y Shapiro, 1982; Kaplan y Camacho, 1983; Cornoni-Huntley et al, 1986*).

Tal como se ha expresado, existe un círculo que engloba una salud objetiva afectada de multimorbilidad que a su vez provoca una mala autopercepción de la salud con elevado consumo de fármacos que por sí solos emergen como predictores independientes de mortalidad.

Con lo expuesto hasta aquí se pretende argumentar que si bien el consumo de fármacos aparece como un predictor independiente de mortalidad, no debe obviarse que el número de enfermedades y su gravedad, afecta a la autopercepción de la salud y estos factores analizados solos o conjuntamente inciden en el incremento de la mortalidad en el grupo de ancianos.

Por último, se encuentran un grupo de estudios donde el objetivo abordado son los predictores de elevada supervivencia, lo que representa una forma indirecta de abordar la mortalidad (*Terry et al, 2005; Newson, 2010*) y en ellos se ha observado que entre aquellas personas que no utilizan fármacos ni antihipertensivos se incrementa la supervivencia (*Fried et al, 1998*).

En la tabla 5 aparecen los principales estudios que han abordado (directa o indirectamente) el consumo de fármacos y su posible relación con la mortalidad.

Sin embargo en relación a los mismos, es de reseñar que todos estos estudios no han seguido una metodología común en cuanto a los grupos de edad investigados, el tamaño de la muestra, grupos de población, tiempo de

seguimiento de la cohorte y otros. En consecuencia la validez externa puede estar sometida a controversia.

Tabla 5. Principales investigaciones que relacionan fármacos y mortalidad

ESTUDIO	PAÍS	AÑO	AUTOR
<i>GISBORNE</i>	<i>NUEVA ZELANDA</i>	<i>1985</i>	<i>Campbell et al.</i>
<i>H-70</i>	<i>SUECIA</i>	<i>1987</i>	<i>Landahl</i>
<i>MELTON- MOWBRAY</i>	<i>UK</i>	<i>1988</i>	<i>Jagger et al.</i>
<i>THE BRONX AGING STUDY</i>	<i>EEUU</i>	<i>1995</i>	<i>Hershman et al.</i>
<i>CHS (Cardiovascular Health Study)</i>	<i>EEUU</i>	<i>1998</i>	<i>Fried et al.</i>
<i>DUKE-EPESE</i>	<i>EEUU</i>	<i>2002</i>	<i>Hanlon et al.</i>
<i>FRAMINGHAN</i>	<i>EEUU</i>	<i>2005</i>	<i>Terry et al.</i>
<i>THE KUNGSHOLMEN PROJECT</i>	<i>SUECIA</i>	<i>2005</i>	<i>Klarin y Wimo</i>
<i>THE CLESA PROJECT</i>	<i>6 PAISES</i>	<i>2005</i>	<i>Noale et al.</i>
<i>MEPS-NHC</i>	<i>EEUU</i>	<i>2005</i>	<i>Lau et al.</i>
<i>THE MOVIES PROJECT</i>	<i>EEUU</i>	<i>2005</i>	<i>Ganguli et al.</i>
<i>THE HISPANIC-EPESE</i>	<i>EEUU</i>	<i>2006</i>	<i>Espino et al.</i>
<i>THE KUOPIO 75+</i>	<i>FINLANDIA</i>	<i>2009</i>	<i>Jyrkkä et al.</i>
<i>THE ROTTERDAM ELDERLY STUDY</i>	<i>HOLANDA</i>	<i>2010</i>	<i>Newson et al.</i>

HIPÓTESIS

2. Hipótesis

La hipótesis de trabajo establece que el consumo de fármacos es una variable predictora de mortalidad por su relación con la comorbilidad y la gravedad de los procesos en las personas mayores de 65 años en la cohorte NEDICES.

OBJETIVOS

3. Objetivos

El presente estudio tiene como objetivo principal evaluar la posible asociación entre el consumo de fármacos (especialmente en el caso del consumo elevado (cuatro o más fármacos) y la mortalidad general en las personas mayores de 65 años en la cohorte NEDICES.

También se plantea determinar la influencia de otros factores que pudieran modificar esta relación, como la edad, el sexo, el nivel educativo, la comorbilidad, los tipos de fármacos, la salud subjetiva, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y las diferencias entre los tres centros seleccionados (áreas de estudio), ámbitos rural y urbano.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo cuyos datos pertenecen al estudio NEDICES (*Neurological Disorders in Central Spain*), el cual ya ha sido descrito en detalle (*Morales et al, 2004; Bermejo et al, 2007*). Brevemente, el estudio NEDICES es un estudio poblacional longitudinal, con población de personas de 65 y más años, obtenida de los censos municipales con dos tipos de objetivos, neurológicos y generales. Sus objetivos generales son el estudio del estado de salud, estilo de vida, factores de riesgo cardiovascular (evolución en el tiempo de seguimiento de la cohorte) y su repercusión en la mortalidad.

Como objetivos neurológicos se plantea analizar aspectos epidemiológicos (prevalencia, incidencia y factores de riesgo) de varias enfermedades neurológicas crónicas (ENC): demencia y enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva, Parkinson y parkinsonismos, ACVA o ictus, isquemia transitoria y temblor senil.

En resumen, el principal objetivo de este estudio es investigar la prevalencia e incidencia de las ENC descritas, así como el estado de salud general (capacidad funcional incluida) de las personas mayores residentes en las tres áreas citadas. Otros objetivos secundarios son analizar el estado de salud y la mortalidad de la cohorte en función de las características sociodemográficas, estilos de vida y enfermedades (neurológicas y sistémicas) que padecen los integrantes de la misma, en tres zonas de la región Centro de España.

4.2. Selección de las áreas geográficas

Las zonas elegidas son: el barrio Las Margaritas (Getafe) en la periferia de Madrid, el barrio de Salamanca en el centro de Madrid y 38 aldeas de la zona rural de Arévalo (Ávila) (*Bermejo et al, 2001; Morales et al, 2004*). Este estudio comparte población con el estudio EPICARDIAN que añade a las citadas áreas otra población rural (Begonte, en Lugo) y que analiza fundamentalmente los factores de riesgo cardiovascular y el infarto de miocardio (*Gabriel et al, 1996 y 1999*).

En conjunto el estudio comprende tanto el ámbito rural como el urbano. Las dos primeras (urbanas), son el Barrio de Las Margaritas en Getafe (Madrid) y Barrio de Salamanca también en Madrid y la tercera se trata de la Zona Básica de Salud de Arévalo (Ávila).

- *Barrio de Las Margaritas (Getafe).*

Getafe es un municipio de unos 170.000 habitantes (censo 1993) perteneciente a la Comunidad de Madrid, compuesto principalmente por personas de clase trabajadora (cuello azul). El barrio de Las Margaritas se encuentra situado en la zona Centro-Norte de Getafe y la principal fuente de empleo es el sector servicios. Este barrio tiene aproximadamente una población de 14.800 habitantes de los cuales 2.134 son mayores de 65 años, esto representa un índice de envejecimiento del 14,5%. Se disponía de un Centro de Salud del Sistema Nacional de Salud. Para el estudio se seleccionaron todos los mayores de 65 años del censo municipal del citado barrio.

- *Barrio de Lista.*

El barrio de Lista está situado en el centro de Madrid y forma parte del Distrito Municipal de Salamanca. Su población era de 150.000 habitantes al inicio del estudio, de los cuales el 16,5% eran mayores de 65 años. Es un barrio de clase media y media-alta (trabajadores cuello blanco). Para este estudio se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada por edad y sexo de cinco en cinco años y que constaba de 2113 personas de 65 y más años, obtenidas mediante el censo municipal.

- *Zona rural de Arévalo (Ávila).*

Esta zona comprende 38 municipios menores de 1000 habitantes cada uno. La zona se encuentra próxima a la ciudad de Ávila y a unos 125 Km al noroeste de Madrid. La población estuvo integrada por todos los habitantes de 65 y más años. En su conjunto sumaban, aproximadamente 9000 habitantes. Los habitantes de Arévalo fueron excluidos por considerarse población urbana.

La población de los núcleos rurales se encuentra muy envejecida con un índice cercano al 24% de mayores de 65 años y cuya principal fuente de recursos es la actividad agrícola. La población censal fue de 2.148 mayores que fueron incluidos en el estudio. En la figura 1 puede observarse la localización de las tres áreas geográficas.

Figura 1. Localización de las tres áreas geográficas



4.3. Población de estudio

La población en estudio son personas de 65 y más años obtenidas mediante el censo municipal de las tres áreas (*Bermejo et al, 2001; Morales et al, 2004*).

Censo de 31 diciembre de 1993 (Las Margaritas, Arévalo, Lista)

4.4. Criterios de selección.

Los criterios de selección fueron: residencia censal en las áreas al 31 de Diciembre de 1993 y residencia real durante seis meses o más en 1993. El estudio incluyó como seleccionables a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones (siempre que las instituciones estuvieran ubicadas en la zona). La investigación obtuvo datos a través de familiares y allegados al cuidado de los mayores en las tres zonas.

Las autoridades municipales proporcionaron los padrones correspondientes una vez expuestos los objetivos perseguidos por el estudio.

Los datos se obtuvieron mediante entrevista realizada por encuestadores legos de las diversas áreas y la información fue proporcionada por los propios interesados y en algunos casos mediante los allegados, médicos de familia, enfermeras y trabajadores sociales.

4.5. Metodología general del estudio

Las enfermedades neurológicas crónicas son difíciles de diagnosticar y requieren la intervención de especialistas, pero la dedicación de escasos especialistas a estudios con gran cantidad de participantes sería muy costosa y se alargaría en el tiempo, por ello para que estos estudios poblacionales sean factibles se requiere una metodología denominada de cribado o tamizaje

(Anderson y Kalton, 1990) y que consiste en realizar un test de detección de la enfermedad a estudiar en toda la población. Sólo los sujetos que dan positivo son estudiados por especialistas. Esta metodología se realiza en dos fases, en la fase I o de cribado se encuentra toda la población elegible, en la fase II (de diagnóstico) se estudian sólo los posibles casos (con cribado positivo) y se efectúa un diagnóstico, este proceso puede observarse en la figura 2. El estudio NEDICES se desarrolló en dos fases: una fase I de recolección de datos demográficos, de salud, estilos de vida y otros y de detección de casos posibles de las ENC investigadas y una fase II de estudio detenido de los casos posibles por neurólogos en un centro sanitario o en caso de imposibilidad de acceso al centro sanitario en el propio domicilio del paciente.

4.6. Fases del estudio:

4.6.1. Fase I

Se envió una carta de presentación a cada sujeto elegible en la que el equipo presentaba el estudio. La carta se acompañaba de documentos de salutación e invitación a participar de las autoridades municipales sanitarias del área. En la carta se comunicaba las llamadas telefónicas subsiguientes para establecer la cita de la entrevista. También se divulgó el estudio en prensa y televisión local (Telemadrid).

Una vez que el ciudadano aceptaba participar en la entrevista, esta se realizaba en el ambulatorio o consultorio local de SNS más próximo al domicilio del paciente o en domicilio si así lo prefería. Se invitaba al anciano elegido y a un acompañante (familiar próximo). Se preguntó por la medicación que estaba utilizando durante la última semana y para corroborar la información se solicitó

que aportaran los envases correspondientes así como los informes médicos disponibles y en caso de información dudosa se contactó con el médico de familia correspondiente. El ciudadano debía de firmar un *consentimiento informado* del estudio al comienzo de la entrevista. El cuestionario de salud y cribado neurológico estaba estructurado y era leído prácticamente palabra a palabra. La realización del cuestionario incluía también la práctica de los procedimientos del estudio EPICARDIAN (*Gabriel et al, 1996*), (medidas antropométricas, presión arterial y muestras sanguíneas capilar y de colesterol (con aceptación previa). La duración media de la entrevista en esta fase fue de 40-60 minutos, aunque a veces se podía prolongar más. El entrevistador rellenaba los epígrafes del cuestionario y podía escribir al final de la entrevista un comentario libre sobre aspectos relevantes de la misma.

Cuando un sujeto elegible no respondía a la carta de presentación o llamada telefónica se le reenviaba otra carta y/o se le repetían al menos seis llamadas telefónicas a horas y días diferentes. Si con esto no se lograba un contacto se recurría a los vecinos, porteros del domicilio o al médico de familia para obtener información adicional del ciudadano por esta vía indirecta o también mediante llamada telefónica de un médico del estudio. Para evitar malentendidos y aumentar la confianza en el estudio, los entrevistadores de Lista y Las Margaritas portaban una carta de identificación expedida por las autoridades sanitarias y municipales. En el área rural no fue necesario este procedimiento.

A los ciudadanos que rechazaron la entrevista cara a cara con el entrevistador y que estaban ubicados en las dos áreas de Madrid, se les remitió por correo una carta que contenía dos hojas, una hoja explicativa del estudio y otra con un cuestionario abreviado (*minicuestionario*) sobre características demográficas,

enfermedades crónicas y enfermedades neurológicas crónicas padecidas, medicación habitual (última semana) y el nombre y dirección de su médico de cabecera. Se incluyó un sobre timbrado para la devolución del *minicuestionario* a la dirección del equipo NEDICES.

Para aquellos participantes que rechazaron el protocolo cara a cara o el minicuestionario postal se utilizó otro cuestionario más extenso y completo que el anterior, este fue habitualmente cumplimentado por su médico de familia (y ocasionalmente otro informante). Este cuestionario constaba de tres folios de preguntas sobre salud física, enfermedades crónicas, enfermedades neurológicas crónicas y medicación. El cuestionario fue enviado por correo o entregado y recogido personalmente a los médicos de familia correspondientes por personal del estudio NEDICES. Véanse las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Protocolos de la fase I. Corte basal. Cuestionario (cara a cara)

–	Información demográfica del seleccionado (sexo, edad, fecha nacimiento, dirección postal, teléfono, área de estudio y otras preguntas relacionadas)
–	Igual a la anterior con respecto al acompañante además de la relación con el participante y frecuencia de contactos
–	Cumplimentación del protocolo (lugar de la entrevista, motivos de negativas y otros)
–	Consentimiento informado (firma y fecha). Datos del entrevistador y observaciones.
–	Escala de cribado de demencia: MMSE-37, FAQ de Pfeffer
–	Información demográfico-social (estado civil, escolarización, historia vital de residencia y de trabajos desempeñados, hogar convivencia y vínculos sociales con los convivientes)
–	Datos antropométricos. Peso, talla. Evolución del peso en el último año
–	Actividad física diaria (horas de sueño y de actividad: sedentaria, ligera, moderada e intensa)
–	Salud percibida (los tres grupos de preguntas y respuestas de la ENS*)
–	Encuesta de enfermedades crónicas y FRCV*
–	Ataque cardíaco (preguntas condicionadas, máximo 13 preguntas)
–	Diabetes mellitus (siete preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)
–	*HTA (seis preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)
–	Colesterol (cuatro preguntas sobre diagnóstico, duración y terapias)
–	Hábitos de vida: ingesta de alcohol y tabaquismo
–	Cribado de enfermedades neurológicas y FR* específicos
–	Accidente cerebrovascular (cribado: cuatro preguntas, si alguna era positiva se hacían nuevos bloques de preguntas, que en el caso de diagnóstico previo positivo de ictus se elevaban a 10 preguntas más)
–	Parkinsonismo y temblor (tres preguntas de cribado)
–	Depresión (preguntas condicionadas, máximo 21)
–	Trauma craneal grave (preguntas condicionadas máximo 19)
–	Antecedentes familiares de enfermedades neurológicas (padres, hermanos, hijos)
–	Bloque de preguntas sobre otras enfermedades crónicas: anemia, artrosis, bronquitis crónica, cáncer o tumores, cataratas, problemas visuales, fractura de cadera, osteoporosis, sordera, problemas nerviosos y depresivos, trastornos de la circulación y varices, problemas de próstata.
–	Limitaciones causadas por las enfermedades crónicas y EC limitantes
–	Fármacos tomados la última semana (nombre de los fármacos y dosis)
–	Observaciones generales del entrevistador
–	Persona de contacto y datos de la misma
–	Observaciones generales: colaboración, enfermedades, rendimiento cognitivo u otras.

Tabla 7. Protocolos de la fase I. Corte basal

Minicuestionario (enviado por correo)

- ¿Desea recibir la llamada de un encuestador? SI NO
- ¿Qué medicación toma? (abierta)
- ¿Padece o ha padecido una de las siguientes enfermedades? (señalar lo que proceda)
- Sordera, Artrosis, del corazón, diabetes mellitus, hipertensión arterial, pérdida de memoria progresiva, Parkinson, temblores, ataque cardíaco, bronquitis crónica, osteoporosis, varices, próstata, otras (abierto)
- ¿Ha padecido trombosis cerebral? ¿Cuándo?
- ¿Cómo cree que es su salud? (Primera de las cinco de la ENS)
- Diga, por favor, el nombre, dirección y teléfono de su médico de familia

Cuestionario médico de familia (si no se realizó protocolo completo o minicuestionario)

- Medicación actual del participante (abierta)
- Salud subjetiva. Comparación con las personas de su edad. Segunda Pregunta de la ENS*
- Padecimiento de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, infarto de miocardio o angor pectoris, ENC (demencia, ictus o AIT, parkinsonismo, temblor), otras enfermedades crónicas (abierta). Tratamientos específicos para ellas.
- ¿Tiene informes hospitalarios el participante? (adjuntar)

*Si era posible la entrevista con el participante (perteneciente al cupo medico) se preguntaba también la primera pregunta de la ENS y se contemplaba la información sobre EC y fármacos.

Cuestionario de Mortalidad

- Fecha de fallecimiento. Fuente de la información del fallecimiento (familiar, vecino, otro).
- Lugar de defunción. Fuente de información sobre la causa (certificado; informe médico, otros).
- Causas de la muerte (abierta)

**HTA: hipertensión arterial; ENS: Encuesta Nacional de Salud; FR: factores de riesgo; FRCV: factores de riesgo cardiovascular*

4.6.2. Fase II

En esta fase fueron invitados los individuos con cribado positivo (o dudoso) para alguna de las enfermedades neurológicas (puntuación inferior a 24 puntos en la versión MMSE e inferior a 5 en el FAQ de Pfeffer, para la demencia, o

alguna respuesta positiva a los cuestionarios de cribado en ictus, parkinsonismo o temblor) y fue realizada por el equipo de neurólogos del estudio (véanse tablas 8 y 9).

La realización del examen tuvo lugar preferentemente en ambulatorios y consultorios del SNS o en Hospitales (H.U. “12 de Octubre”, y H.U. “de la Princesa”), aunque muchos ciudadanos incapacitados fueron visitados en sus domicilios.

En la mayoría de los casos el neurólogo efectuó la entrevista cara a cara con el paciente. Esta entrevista diagnóstica duraba entre 20-40 minutos de media y en ella se precisaba el comienzo de las enfermedades neurológicas y su relación con el día de prevalencia. Los diagnósticos del neurólogo se basaron en criterios aceptados internacionalmente, con dos niveles de seguridad: posible y probable para el diagnóstico de la demencia.

De forma ocasional, cuando el paciente rechazaba el examen neurológico y/o existía información adicional aclaratoria (informe hospitalario o del especialista o del médico de familia, concluyentes), la entrevista de esta fase fue realizada por teléfono.

También de forma ocasional, en casos dudosos o que requerían un examen más detenido, el paciente fue evaluado hospitalariamente por el neurólogo o enviado a su médico de familia para pruebas adicionales. También se realizó este procedimiento si en el curso de la evaluación aparecía alguna enfermedad sistémica no detectada previamente. (Véase diagrama de flujo, figura 2)

Figura 2. Diagrama de flujo del corte basal (1994)

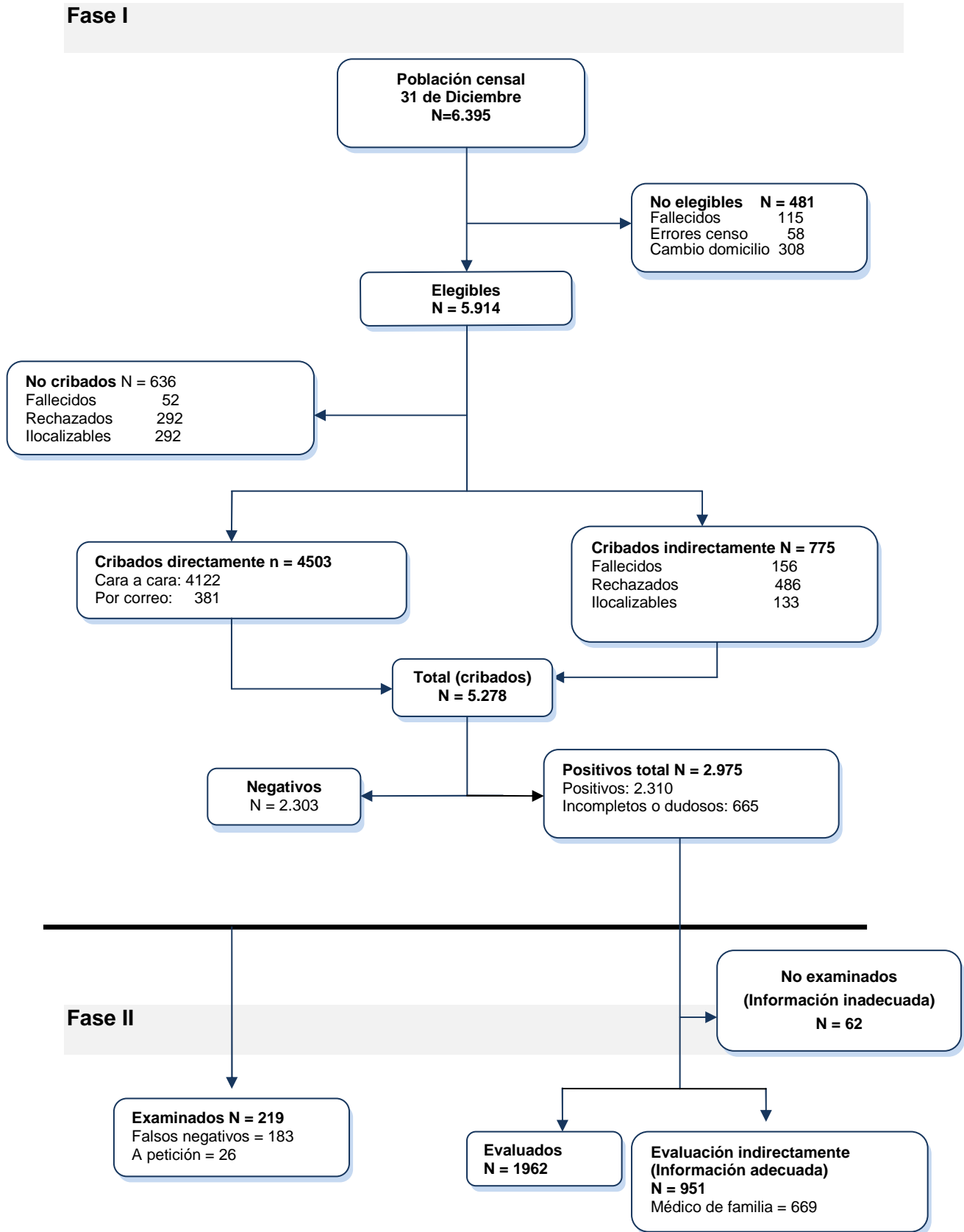


Tabla 8. Cuestionario de actividades funcionales (FAQ de Pfeffer, 1982)

Preguntas (11 ítems)

- ¿Maneja/administra su propio dinero?
- ¿Puede hacer solo/a la compra?
- ¿Puede prepararse solo/a el café o el té y luego apagar el fuego?
- ¿Puede hacerse solo la comida?
- ¿Está al corriente de las noticias de su vecindario, de su comunidad?
- ¿Puede prestar atención, entender y discutir las noticias de la radio y programas de TV, libros y revistas?
- ¿Recuerda si queda con alguien y de las fiestas familiares o de los días festivos?
- ¿Es capaz de manejar su propia medicación?
- ¿Es capaz de viajar solo/a fuera de su barrio y volver a casa?
- ¿Saluda apropiadamente a sus amistades?
- ¿Puede salir a la calle solo/a sin peligro?

Puntuación en cada ítem

- **0:** lo puede realizar (nunca lo hizo pero lo podría hacer)
- **1:** lo realiza con dificultad pero se maneja solo/a (nunca lo hizo, ahora tendría dificultad).
- **2:** requiere ayuda para su ejecución
- **3:** totalmente dependiente.

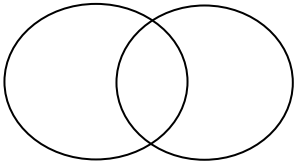
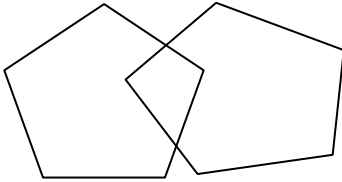
Puntuación total:

Suma todos los puntos de cada ítem; (Existe un baremo especial efectuado por Pfeffer et al, 1982).

Tabla 9. MMSE- 37 (adaptación de Folstein)

	Puntuación	Correcto	Incorrecto
1. ¿Qué día de la semana es hoy?	1	1	0
2. ¿Qué fecha es hoy día? correcto del mes	1	1	0
3. ¿En qué mes estamos?	1	1	0
4. ¿En qué estación del año estamos?	1	1	0
5. ¿En qué año estamos?	1	1	0
¿Cuál es la dirección de este edificio?	1	1	0
6. Calle y número	1	1	0
7. País	1	1	0
8. Ciudad	1	1	0
9. Dígame los nombres de dos calles cercana (a este centro)	1	1	0
10. ¿En qué piso estamos?	1	1	0
Ahora le voy a nombrar objetos, después repítalos. Recuérdelos porque le pediré que vuelva a nombrarlos en unos minutos.			
11. Manzana	1	1	0
12. Mesa	1	1	0
13. Peseta	1	1	0
Número de ensayos:			
¿Puede usted restar 7 de 100 y seguidamente restar 7 del resultado obtenido y continuar restando 7 hasta que yo le diga que termine?			
Anotar 1 punto por cada respuesta correcta. Finalice después de cinco respuestas.			
14. a	1	1	0
15. a	1	1	0
16. a	1	1	0
17. a	1	1	0
18. a	1	1	0
Ahora voy a decirle un número de cinco cifras y quiero que me lo repita al revés. El numero es1-3-5-7-9			
14.b	1	1	0
15.b	1	1	0
16.b	1	1	0
17.b	1	1	0
18.b	1	1	0

Tabla 9. MMSE- 37 (adaptación de Folstein) (continuación)

Puntuación	Correcto	Incorrecto
<p>“Ahora diga las tres palabras que le pedimos que recordara”</p> <p>19. Manzana</p> <p>20. Mesa</p> <p>21. Peseta</p> <p>Total de palabras recordadas <input type="checkbox"/></p> <p>Muéstrele el reloj de pulsera (anote 1 si la respuesta es correcta)</p> <p>22. ¿Qué es eso?</p> <p>Muéstrele un lapicero (anote 1 si la respuesta es correcta)</p> <p>23. ¿Qué es eso?</p> <p>24. “ Me gustaría que usted repitiera la frase que le voy a decir”: (solamente un intento)</p> <p>“En un trigal había tres tigres”</p> <p>Muéstrele una hoja de papel en la que este escrito “cierre los ojos” (anote 1 se el sujeto los cierra)</p> <p>25a. “Lea las palabras escritas en este papel y después haga lo que dice”</p> <p>Muéstrele un dibujo con un sujeto con los brazos levantados</p> <p>25b. “Mire este dibujo y haga lo mismo” (puntúe 1 si el sujeto levanta los brazos)</p> <p>26. “le voy a dar a usted un papel. Tómelo con su mano derecha, dóblelo por la mitad con ambas manos y colóquelo sobre sus rodillas”</p> <p>(puntúe 0, ninguna acción correcta; 1, una correcta; 2, dos correctas; 3, tres correctas)</p> <p>27. “Escriba una frase completa en este papel” (la frase debe tener sujeto, verbo y tener sentido, no cuente faltas de ortografía ni gramaticales al puntuar.</p> <p>Pida al paciente que copie estos dos dibujos (la respuesta es correcta si existe intersección entre los dos pentágonos de modo que en su unión formen una figura de cuatro lados y si todos los ángulos en los pentágonos han sido conservados. Los círculos deberán solaparse menos de la mitad)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">   </div> <p>28a. Pentágonos</p> <p>28b. Círculos</p> <p>Total MMSE (0-37 puntos)</p>	<p>1</p> <p>1</p> <p>1</p> <p></p> <p>1</p> <p>1</p> <p></p> <p>1</p> <p></p> <p>1</p> <p>1</p> <p>3</p> <p>1</p> <p></p> <p>1</p> <p>1</p>	<p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p></p> <p>0</p> <p>0</p> <p></p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p> <p>0</p>

4.7. Criterios diagnósticos

A los participantes se les recomendaba siempre acudir acompañados de un allegado o familiar y aportando toda la información médica (médico de familia, especialista u hospitalaria) así como las medicinas que estaban tomando durante la última semana para poder comprobar los diagnósticos de las enfermedades que describían (los informes aportados se consignaban en el protocolo). El equipo aceptó toda la información *Ad hoc* (salvo casos excepcionales presumibles de error). Por lo tanto la información de enfermedades padecidas, medicación y estilo de vida fueron autorreferidas (posteriormente constatadas por informes médicos y de allegados). Sólo en el caso de las enfermedades neurológicas investigadas y en el infarto de miocardio (estudio EPICARDIAN) (*Gabriel et al, 1996*), se realizó un diagnóstico clínico, propio del equipo de investigación mediante diagnósticos estandarizados e internacionales (*Bermejo et al, 2001; Morales et al, 2004*) con el consenso de especialistas NEDICES.

4.8. Cuestionarios de recogida de información

El protocolo del estudio NEDICES en el estudio transversal consta de un amplio cuestionario que debía ser cumplimentado por todos los participantes y los allegados. Este cuestionario fue realizado por entrevistadores legos e incluía unos 500 ítems que evaluaban, datos demográficos (estado civil, escolarización, historia vital de residencia y de trabajos desempeñados, hogar, convivencia y vínculos sociales con los convivientes, estado general de salud (salud subjetiva, principales enfermedades crónicas, capacidad funcional, consumo de fármacos), FRCV y varias características del estilo de vida (ingesta de alcohol, habito tabáquico, práctica de ejercicio físico y otras).

Asimismo constaba de un protocolo de cribado para varias enfermedades neurológicas: demencia, temblor, ictus, isquemia cerebral transitoria (ICT).

Los participantes informaron de los medicamentos que estaban consumiendo durante la última semana y aportaron los envases correspondientes; cuando la información obtenida planteaba dudas se consultó con los respectivos médicos de familia. Una vez confirmada la información, se procedió al registro en el protocolo (tipo de fármaco, dosis y posología) y se clasificaron en la base de datos de acuerdo con el Código ATC o Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC: acrónimo de *Anatomical Therapeutic, Chemical classification System*), instituido por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2003) y ha sido adoptado en Europa. En 1981 la Oficina Regional de la OMS para Europa recomendó emplear este sistema de clasificación ATC/DDD en todos los estudios internacionales de utilización de medicamentos. Este sistema de codificación farmacológica está estructurado en cinco niveles. En paralelo con la creación del sistema de clasificación ATC, y a fin de valorar el uso de un determinado fármaco, surgió la necesidad de formular una unidad técnica de medida, “*la Defined Daily Dose*” (DDD) que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento de un medicamento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003), (Saldrigas, 2004). En el estudio NEDICES los fármacos fueron clasificados según el 4º nivel (subgrupo terapéutico, farmacológico)

En la tabla 10 se pueden observar los distintos niveles de clasificación del código ATC.

- Nivel 1: Nivel anatómico: órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (existen 14 grupos en total).
- Nivel 2: Subgrupo terapéutico
- Nivel 3: Subgrupo terapéutico o farmacológico
- Nivel 4: Subgrupo terapéutico farmacológico o químico
- Nivel 5: nombre del principio activo (monofármaco) o de la asociación farmacológica.

Tabla 10 . Clasificación de sustancias farmacológicas y medicamentos (OMS)

Grupos terapéuticos (1^{er} nivel: anatómico)	
A	Sistema digestivo y Metabolismo
B	Sangre y órganos hematopoyéticos
C	Sistema cardiovascular
D	Medicamentos dermatológicos
G	Aparato genitourinario y hormonas sexuales
H	Preparados hormonales y sistémicos (excluidas hormonas sexuales)
J	Antiinfecciosos en general para uso sistémico
L	Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
M	Sistema musculoesquelético
N	Sistema nervioso
P	Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
R	Sistema respiratorio
S	Órganos de los sentidos
V	Varios

4.9. Equipo investigador

Dos epidemiólogos resolvieron algunos aspectos del desarrollo del estudio. En cada área se designó un responsable local, siendo revisada la primera fase por monitores: dos sociólogos y una enfermera que se ocupaban del control de las citas, la cumplimentación de los protocolos y la informatización de los datos. Los entrevistadores legos fueron casi exclusivamente estudiantes de trabajo social o enfermería.

4.10. Aprendizaje y entrenamiento de los miembros del equipo

Por diversos condicionamientos los entrevistadores de Madrid (Las Margaritas y Lista) fueron entrenados separadamente de los entrevistadores de Arévalo, mediante 6-7 sesiones de aprendizaje durante un periodo de 15 días. Cada sesión tenía una duración media de 2-3 horas y trataba sobre diversos aspectos del estudio como estado de salud, factores de riesgo cardiovascular. Se utilizaron medios audiovisuales que simulaban 6 entrevistas de *screening* para este fin. En ambas localizaciones el equipo director del entrenamiento fue el mismo. Al término del entrenamiento cada entrevistador tuvo que realizar una entrevista con un sujeto y se le proporcionaba un certificado de capacitación, una vez superada la prueba. El mismo proceso con idéntica metodología y el mismo equipo instructor se aplicó en Arévalo (Centro de Salud).

4.11. Control de calidad

Los supervisores del área revisaban los cuestionarios y en aquellos casos en que el protocolo figuraba incompleto se intentaba completar la información deficiente mediante nuevos contactos con el paciente, allegados o con el

médico de familia. Los informes hospitalarios de los casos que se consideraron de interés y que no estaban disponibles para el participante fueron revisados en el hospital de ingreso. En la zona urbana los casos de fallecimiento en los que no se obtuvo información de la causa de muerte, a través de la familia o el médico, se investigaron en el Registro de Mortalidad de la Comunidad de Madrid mientras que en la zona rural fueron los médicos de familia los que habitualmente proporcionaron la información al respecto.

4.12. Aspectos éticos.

El estudio fue aprobado por los comités éticos y de investigación de los hospitales universitarios “12 de Octubre y de “la Princesa” de Madrid. La firma de un consentimiento informado del participante (o allegado en caso de imposibilidad) fue una condición indispensable para poder participar en el estudio, obteniéndose el consentimiento por parte de los familiares cuando el sujeto en cuestión presentaba alguna afectación cognitiva o sensorial grave. Todos los registros con la información obtenida ha sido depositada en archivos numerados (sin nombre) y de forma confidencial en computadoras y despachos únicamente accesibles al equipo investigador.

4.13. Ayudas recibidas por el estudio NEDICES

El estudio NEDICES ha sido realizado fundamentalmente con Ayudas de investigación de agencias públicas, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0773; 96/1993), Comunidad de Madrid (CAM 94/0032 y 05/010/96) y Ministerio de Educación y Ciencia, C. I. de Ciencia y Tecnología (PB 1225-C04). La red CIEN facilitó becarios que han colaborado con las publicaciones y finalmente se dispuso de Ayudas a la investigación 2004 de la

Junta de Castilla y León, de la Fundación Mutua Madrileña (2006) y del FIS (07-9/pi061580) para el estudio de la mortalidad de la cohorte. La asociación científica AEINN facilitó a los neurólogos algunos viajes a las áreas de estudio y reuniones. La Fundación Pfizer, y la Fundación Neurociencias y Envejecimiento han contribuido al análisis de los factores de riesgo vasculares.

4.14. Miembros del estudio NEDICES.

Desde su inicio, el estudio NEDICES ha sido coordinado por el Dr. Félix Bermejo Pareja, en la actualidad Jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid. Durante su desarrollo, numerosos colaboradores han participado en las distintas fases:

- Coordinadores, monitores, psicólogos: M. Alonso, J.G. Castilla, C. Gómez, Pérez del Molino, V. Puertas-Martín, C. Rodríguez, C. Saiz, F. Sánchez-Sánchez.
- Informáticos y estadísticos: G. Fernández, R. Trincado, P. Rodríguez.
- Sociólogos: J.M. Morales, J. Rivera-Navarro.
- Epidemiólogos: R. Boix, R. Gabriel, A. Gómez de la Cámara, M. J. Medrano, F.Pozo.
- Neurólogos: J. Benito-León, A. Berbel, J. Díaz-Guzmán, C. Fernández, A. Martínez-Salio, J.A. Molina, J. Olazarán, I.J. Posada, J. Porta-Etessam, J.Rodríguez, M. de Toledo, A. Villarejo.
- Geriatras: E. Carrillo, M.T. Jiménez, V. Domingo, S. Vega.
- Asesores: J.I. González-Montalvo, E. Louis, A. Portera-Sánchez.
- Supervisores: Fernando Pérez del Molino, Margarita Alonso, Candelas Gómez.

Esta es una lista breve, ya que el estudio no se hubiera podido realizar sin la colaboración de los médicos de familia, autoridades sanitarias y municipales de las áreas geográficas donde se llevó a cabo el estudio.

4.15. Participación y datos sociodemográficos

El estudio se inició el 1 de Mayo de 1994 (en algún caso la entrevista fue realizada durante los últimos meses de 1993). El segundo corte se realizó en el año 1997.

La población seleccionada (censo) en las tres áreas fue de 6.395 sujetos, a los que se les envió una carta invitándoles a participar en el estudio. Fueron considerados elegibles 5.914 sujetos, ya que cumplían criterios de inclusión: estar vivos, localizables y residiendo en el área de estudio al menos seis meses. De los participantes considerados elegibles (N= 5.914), fueron cribados 5.287 personas (89,2%), de los cuales 2.238 eran hombres y 3.040 mujeres como puede verse en la figura 3.

Se tienen información sobre consumo de fármacos en 5.061 personas (habían sido eliminadas 217 por no tener datos completos). La variable dependiente es la mortalidad y la independiente el consumo de fármacos, para lo cual se estratificó por grupos edad (65-69, 70-74, 75-79, 80-84 y 85 y más años), sexo y niveles de consumo (1, 2, 3, 4, 5 y más fármacos).

4.16. Registro de la mortalidad

Los datos sobre la mortalidad fueron recogidos desde el día de la entrevista hasta el 31 de Diciembre de 2007. La fecha del fallecimiento de los sujetos se obtuvo del registro de datos del Instituto Nacional de Estadística (*INE*) tras obtener los permisos pertinentes. En España, a todos los individuos fallecidos

se les expide un Certificado de Defunción que es cumplimentado por un médico en el momento de la muerte. Este certificado es enviado a la autoridad competente en la localidad donde residía el sujeto y la información es almacenada en el Registro Nacional de Población. La causa de la muerte fue establecida mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud novena revisión (CIE-9) desde el año 1980 hasta 1999 y CIE-10 desde esa fecha. Se clasificaron siete categorías: enfermedad de Parkinson, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular (embolismo pulmonar, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto de miocardio, rotura cardiaca o aórtica y asistolia), enfermedad respiratoria, cáncer, procesos osteoarticulares, genitourinarios o gastrointestinales e infecciones.

4.17. Análisis estadístico

La estadística descriptiva se expresa en proporciones y medias con desviación estándar.

Comparamos las distribuciones de las variables categóricas entre los grupos de polifarmacia utilizando tablas de contingencia y las diferencias fueron establecidas mediante el test Chi-cuadrado y la prueba p de significación se estableció para valores inferiores a 0,05.

Las tablas Kaplan-Meier (*Kaplan y Meier, 1958*) fueron utilizadas para calcular la supervivencia media en todos los grupos. El test Log Rank fue calculado para evaluar la significación de las diferencias entre las distintas curvas de supervivencia resultantes, los diferentes niveles de utilización de fármacos y la mortalidad.

Los análisis de indicadores de mortalidad fueron llevados a cabo mediante el modelo Cox de proporcionalidad (Cox y Oaks, 1984) para calcular la hazard ratio ajustada (HR), y se obtuvieron los intervalos de confianza al 95%. La edad fue introducida como una covariable dependiente del tiempo (variable de tiempo corregida) para el ajuste del efecto del envejecimiento a lo largo del periodo y para evitar la proporcionalidad de riesgos que asume el modelo de Cox.

Se estimó el riesgo de mortalidad (Hazard Ratio, HR) asociado al consumo de fármacos, con un nivel de significación del 95%. Una HR superior a 1 representa un riesgo aumentado de muerte y cuando es inferior a 1 la probabilidad disminuye.

Se comparó también la concordancia de cada modelo (Índice de concordancia de Harrell) para valorar el ajuste del modelo (Harrell et al, 1996)

El poder discriminativo de los modelos ajustados fue evaluado mediante el índice “C” de Harrell para datos censurados. Definido en este contexto como la probabilidad de éxito en el ordenamiento de dos sujetos en relación al mayor tiempo de supervivencia. Su valor igual a 0,5 indica predicciones al azar y 1 indica una perfecta discriminación.

Dado que existen factores asociados a los individuos, al observador o a los instrumentos de medida que pueden influir en la variación entre mediciones y con objeto de garantizar la calidad y fiabilidad de las mismas se repitieron los procesos en otras dos ocasiones, es decir se realizaron cortes a los cinco años del inicio (1999) y a los diez años (2004) para evaluar la concordancia entre las distintas observaciones.

Para establecer la posible relación de otras variables con el consumo de fármacos se utilizaron las correlaciones de Pearson y de Spearman (modelos paramétrico y no paramétrico) con objeto de cuantificar la magnitud de dicha asociación.

El tiempo de observación en meses se considero desde la primera observación hasta la fecha de defunción o el fin del estudio (Diciembre de 2007).

Para el análisis de datos se utilizo el *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) para Windows, versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) y el paquete estadístico STATA versión 11.1. (StataCorp, College Station, TX).

4.18. Revisión bibliográfica

Antes del análisis de resultados se realizó una revisión informal de la bibliografía, que posteriormente se hizo de manera sistemática para poner los resultados en el contexto de la literatura. Se utilizaron los fondos de las bases de datos Medline, utilizando las siguientes palabras clave: “Cognitive impairment”, “death”, “dementia”, “drug use” “elderly”, “mortality”, “polypharmacy”. La revisión se completó con referencias incluidas en la bibliografía de los artículos encontrados. Finalmente, se analizaron con mayor detenimiento y se incluyeron en las tablas los principales estudios poblacionales y de cohortes comunitarios.

RESULTADOS

5.1. Resultados generales

La población censal en las tres áreas (Lista, Arévalo y Las Margaritas) fue de 6395 sujetos de los cuales cumplían criterios de inclusión 5914 (estar vivo, localizables y residencia de al menos 6 meses en su área). Dentro de los elegibles fueron seleccionados 5278 (89,2%). Entre estos 2238 (42,4%) eran hombres y 3040 (57,6%) mujeres. La estructura de edad y sexo fue semejante en las tres áreas. (Véanse las tablas 11 y 12).

Tabla 11. Población del corte basal en el estudio NEDICES (tres áreas)*

GRUPOS DE EDAD**	POBLACIÓN CENSAL (N = 6395)		POBLACIÓN ELEGIBLE (N = 5914)		POBLACIÓN CRIBADA (N = 5278)	
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER
65-69	853 (32,3)	1.073 (28,6)	808 (33,0)	1.009 (29,1)	736 (32,9)	911 (30,0)
70-74	701 (26,5)	945 (25,2)	673 (27,5)	889 (25,6)	623 (27,8)	788 (25,9)
75-79	480 (18,2)	688 (18,3)	437 (17,9)	641 (18,5)	404 (18,1)	555 (18,3)
80-84	342 (12,9)	582 (15,5)	305 (12,5)	533 (15,4)	279 (12,5)	460 (15,1)
85 y +	267 (10,1)	464 (12,4)	223 (9,1)	396 (11,5)	196 (8,7)	326 (10,8)
TOTAL	2.643 (41,3)	3.752 (58,7)	2.446 (41,3)	3.468 (58,6)	2.238 (42,4)	3.040 (57,6)
	6.395 (100%)		5.914 (92,5%)		5.278 (82,5%)	

*corte basal (año 1994); N: número de participantes (porcentajes entre paréntesis). **grupos de edad en años

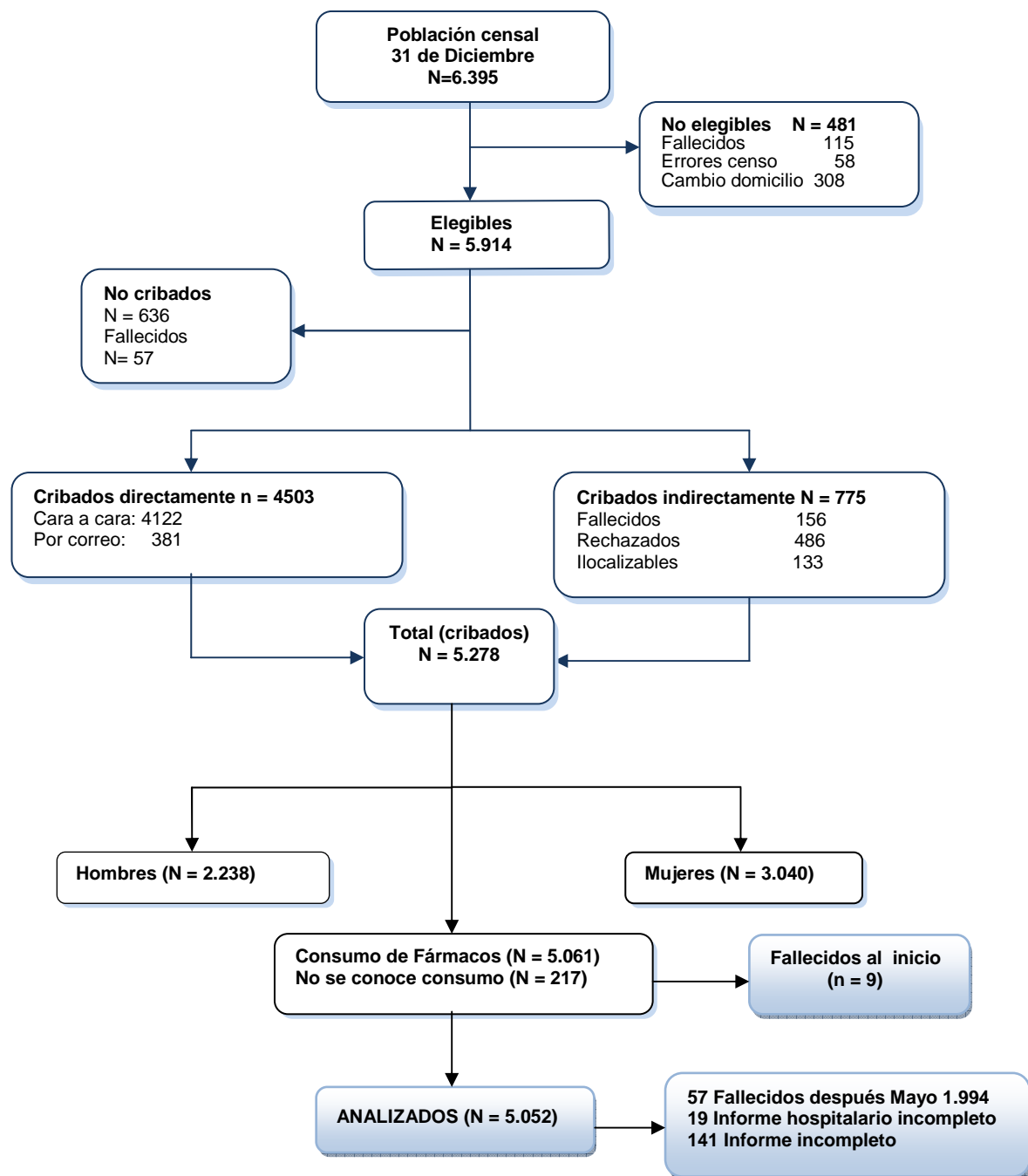
Tabla 12. Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994)

GRUPOS DE EDAD	LISTA (N= 1.566)		ARÉVALO (N= 1.937)		MARGARITAS (N= 1775)		POBLACIÓN TOTAL
	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	HOMBRE	MUJER	
65-69 años	213	302	258	284	265	325	1647 (31,2%)
70-74 años	139	226	286	290	198	372	1411 (26,7%)
75-79 años	123	170	161	187	120	198	959 (18,2%)
80-84 años	88	125	110	169	81	166	739 (14,0%)
85 y + años	75	105	72	120	49	101	522 (9,9%)
Total	638	928	887	1.050	713	1.062	5278
N: número de participantes							

De los 5278 elegidos se obtuvo información completa sobre consumo de fármacos en 5052 (95,7%) sujetos, fueron excluidos 217(4,3%): 57 fallecieron después de mayo de 1994, en 19 sujetos el informe hospitalario estaba incompleto, en 141 el cuestionario estaba incompleto y 9 fallecieron al inicio del estudio. Véase la figura 3.

La media de edad fue 74,15 años (DE = 6,88), que en el caso de los hombres fue de 73,65 (DE = 6,65) y para las mujeres de 74,52 (DE = 7,03), rango entre 65-103.

Figura 3. Esquema general y consumo de fármacos



La distribución por sexos fue la siguiente: de las 5052 personas analizadas, 2134 (42,2%) fueron hombres y 2918 (57,8%) fueron mujeres,

Para el análisis los sujetos fueron clasificados por grupos de edad: 65-69, 70-74, 75-79, 80-84 y 85 y más años de edad y seis niveles de consumo que oscilaban entre 0 y 5 ó más fármacos (0, 1, 2, 3, 4 y ≥ 5). La distribución porcentual en los distintos grupos de edad fue la siguiente: el 31,2% estaban comprendidas entre los 65 y 69 años, el 26,7% entre 70-74 años, el 18,2% entre 75-79 años, el 14% entre 80-84 años y el 9,9% tenían 85 y más años, como se observa en la tabla 12.

En cuanto al consumo de fármacos, no consumían ningún fármaco el 19,1% (967) y el 80,9% (4085) consumían al menos un fármaco (rango 0-13). La media de consumo por persona y día fue 2,15 (DE = 1,63) que distribuido por sexos fue de 2,01 (DE = 1,68) para los hombres y 2,25 (DE = 1,59) para las mujeres.

Durante el periodo de seguimiento de la cohorte (13 años; primer corte 1994/95 hasta el 31 de Diciembre de 2007) fallecieron 2250 (50,5%) sujetos y continuaban con vida 2502 (49,5%). La media de consumo de fármacos entre los fallecidos fue de 2,44 (DE = 1,65) por persona y día, y entre los que permanecieron con vida fue de 1,85 (DE = 1,55).

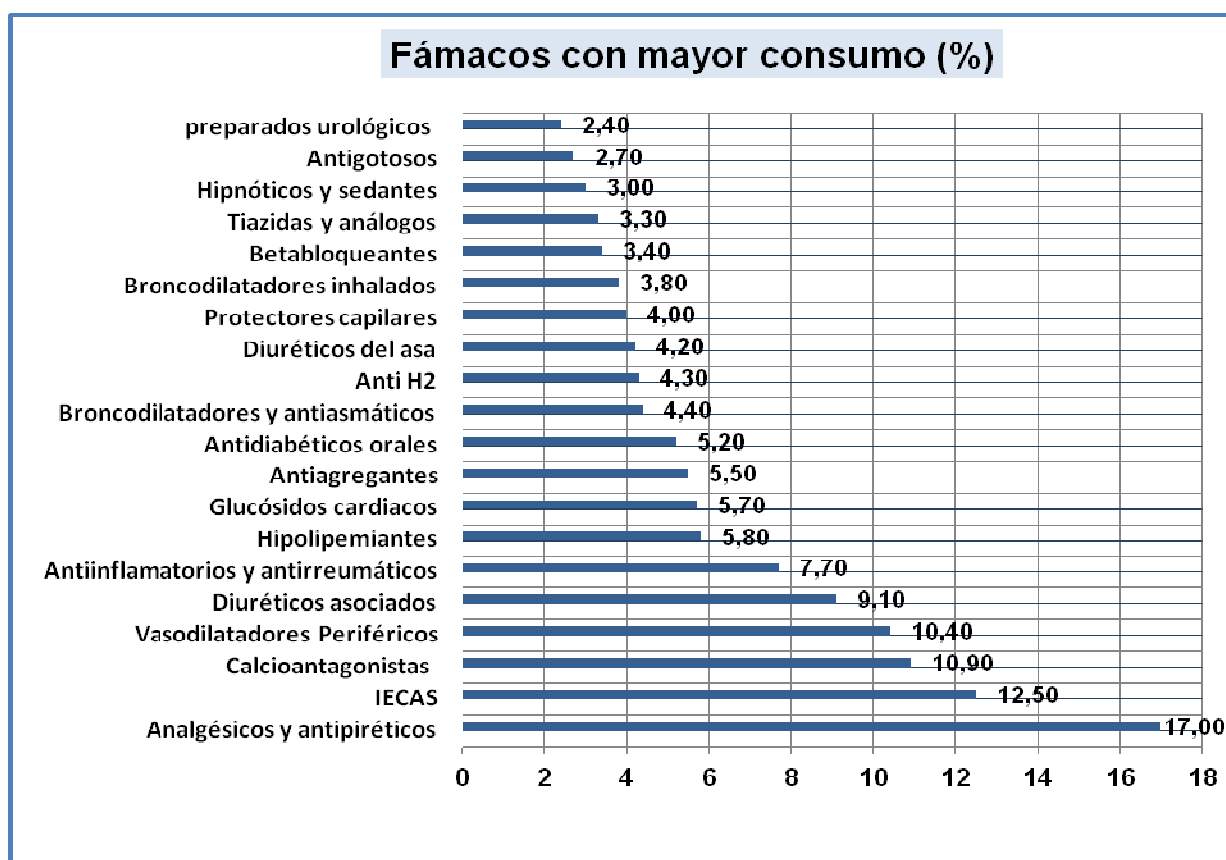
5.2. Tipos de fármacos más utilizados

En la figura 4 se pueden observar los grupos terapéuticos (tipo y porcentajes) más consumidos en la cohorte NEDICES, entre los cuales destacan por su

mayor consumo, en primer lugar los indicados para el sistema nervioso (productos analgésicos y antipiréticos), en segundo lugar para el sistema cardiovascular (antihipertensivos, vasodilatadores periféricos, diuréticos e hipolipemiantes) y en tercer lugar para el sistema musculoesquelético (antiinflamatorios y antirreumáticos).

Los fármacos utilizados por los sujetos del estudio fueron clasificados según el código europeo ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical System*), tal como se describe en la metodología del estudio.

Figura 4. Subgrupos terapéuticos más utilizados expresados en porcentajes en la cohorte NEDICES



5.3. Consumo de fármacos por centro

Analizado el consumo en los tres centros (Arévalo, Lista y Las Margaritas) se observaron los datos expuestos a continuación:

La media de consumo en el barrio de Lista fue la más elevada con 2,40 (DE = 1,63) fármacos por persona y día, resultando significativa ($p = ,000$) seguido por el centro de Arévalo con una media de consumo de 2,05 (DE = 1,60) fármacos y Las Margaritas con 2,03 (DE = 1,64) fármacos, estos dos últimos centros presentaron un consumo homogéneo.

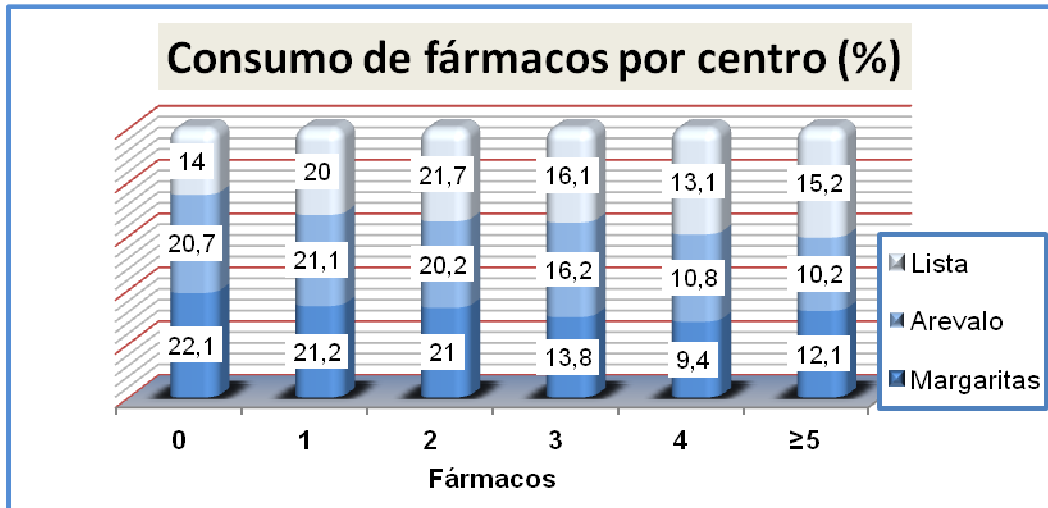
Por grupos de fármacos, en el barrio de Lista con el 30,1% de la población total de la muestra ($n = 1522$), el 14% de los sujetos no consumían ningún fármaco frente a un 86% que consumen al menos un fármaco. Además este centro presentó un consumo elevado en el grupo de cuatro (13,1%) y cinco o más fármacos (15,2%) destacando con respecto a los otros dos centros.

En el centro de Arévalo con el 35,3% de la población de la muestra ($n = 1780$) no consumían ningún fármaco el 20,7% y consumían al menos uno el 79,3%. En este centro los mayores porcentajes de consumo de fármacos se dieron en los grupos de 1 y 2 fármacos, mientras que los grupos de 4 y 5 ó más presentaron porcentajes del 10,8% y 10,2%.

En Las Margaritas con un porcentaje poblacional con respecto al resto de centros del 34,6% ($n = 1750$) se observó que el 22,1% no consumían ningún fármaco y los grupos más consumidores resultaron ser los comprendidos entre 1 y 2 fármacos con un 21,7% y el 21% respectivamente. En este centro

también un 12,1% de los participantes consumían 5 o más fármacos. La distribución del consumo de fármacos por centro se puede ver en la figura 5.

Figura 5. Consumo de fármacos por centro (Lista, Arévalo, Margaritas)



5.4. Consumo de fármacos por sexo

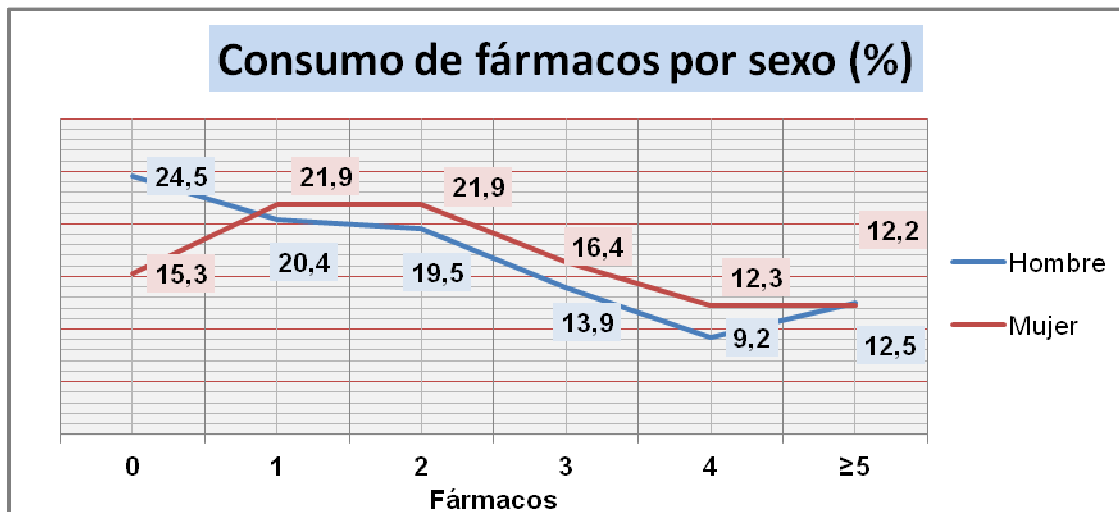
Analizada la muestra en relación al sexo, de los 5052 sujetos con datos de consumo, como ya se ha explicado anteriormente, 2134 (42,2%) eran hombres y 2918 (57,8%) eran mujeres. Las medias fueron de 2,01 (DE = 1,68) en hombres y 2,25 (DE = 1,59) en mujeres. El 19,1% de los participantes no consumían ningún fármaco, el 24,5% son hombres y el 15,3% mujeres.

Los hombres consumían menos fármacos en todos los grupos, excepto en el grupo de 5 ó más cuyos porcentajes fueron homogéneos, con un 12,5% de hombres consumidores frente a un 12,2% de las mujeres. Estos datos pueden observarse en la figura 6.

En ambos sexos, los porcentajes de consumo más elevados fueron en los niveles de uno y dos fármacos con un 20,4% para los hombres y un 21,9% para las mujeres en el primero y un 19,5% y un 21,9%, en el segundo caso

respectivamente. También las mujeres resultaron ser mayores consumidoras en todos los grupos de fármacos, el 13,9% de los hombres consumían tres fármacos frente a un 16,4% de las mujeres y el 9,2% de los hombres consumían cuatro fármacos frente a un 12,3% de las mujeres ($p = ,000$).

Figura 6. Consumo de fármacos según sexo



5.5. Consumo de fármacos por grupos de edad

Como se ha expuesto, la media de edad de los 5052 sujetos analizados fue de 74,15 (DE = 6,88) años (rango 65-103). Para el análisis estadístico fueron distribuidos en seis grupos de edad: 65-69; 70-74; 75-79; 80-84; 85-89 y 85 ó más años.

Las medias de consumo más elevadas se observaron en los grupos de mayor edad de 80-84 y 85 o más años como puede verse en la tabla 13.

En el análisis estadístico se observó una relación inversa entre los no consumidores y la edad (disminución del consumo en los grupos más jóvenes), así los sujetos de 65-69 años no consumen fármacos el 24%, frente a un

18,7% en el grupo de 70-74, un 17,8% en el grupo de 75-79, un 13,7% en el de 80-84 años y un 14,7% en el de los más mayores de 85 y más años. Mientras que en los grupos de cuatro, cinco y más fármacos destacan los sujetos de mayor edad, es decir los grupos de 80-84, 85 y más años con el 12,4% y el 13,7% en el primero y el 15,1% y 14,9% en el segundo.

Tabla 13. Medias de consumo de fármacos por grupos de edad

Grupos de Edad	Medias de Consumo	Desviación Estandard
65-69 (N=1607)	1,86	1,57
70-74 (N=1364)	2,20	1,65
75-79 (N=918)	2,25	1,63
80-84 (N=688)	2,40	1,61
≥ 85 (N=475)	2,42	1,63
Total (N=5052)	2,15	1,63

En resumen los grupos que consumen más fármacos de media son los de edades más avanzadas (80-84 y 85 y mas años), y se observa un incremento a medida que se incrementa la edad, ($p = ,000$). Su distribución por grupos de edad se puede ver en la tabla 14.

Tabla 14. Consumo de fármacos por grupos de edad en porcentajes

Grupos de Edad (años)						
Numero de Fármacos	65-69 N*=1607	70-74 N=1364	75-79 N=918	80-84 N=688	85 y más N=475	Total N=5052
0	24	18,7	17,8	13,7	14,7	19,1
1	24,2	21	20	19,5	16,8	21,3
2	20,7	20,5	19,3	22,7	23,4	20,9
3	13,4	14,8	18,1	16,7	16,4	15,4
4	8,7	11,4	12	12,4	13,7	11
5 ó más	9	13,6	12,9	15,1	14,9	12,3

*** Número de participantes**

5.6. Consumo de fármacos por grupos de edad y sexo

Las medias de consumo de fármacos por grupos de edad y el sexo fueron superiores en las mujeres y se incrementaron a medida que aumentaba la edad como se puede observar en la tabla 15.

Tabla 15. Medias de consumo de fármacos por grupos de edad y sexo

Sexo	Grupos de Edad	N*	Media	DE**
Hombre (N=2134)	65-69	717	1,74	1,59
	70-74	601	2,07	1,72
	75-79	380	2,09	1,72
	80-84	261	2,21	1,67
	85 y más	175	2,33	1,70
	Total	2134	2,01	1,67
Sexo	Grupos de Edad	N*	Media	DE**
Mujer (N= 2918)	65-69	890	1,95	1,55
	70-74	763	2,29	1,60
	75-79	538	2,36	1,56
	80-84	427	2,51	1,57
	85 y más	300	2,48	1,60
	Total	2918	2,25	1,59

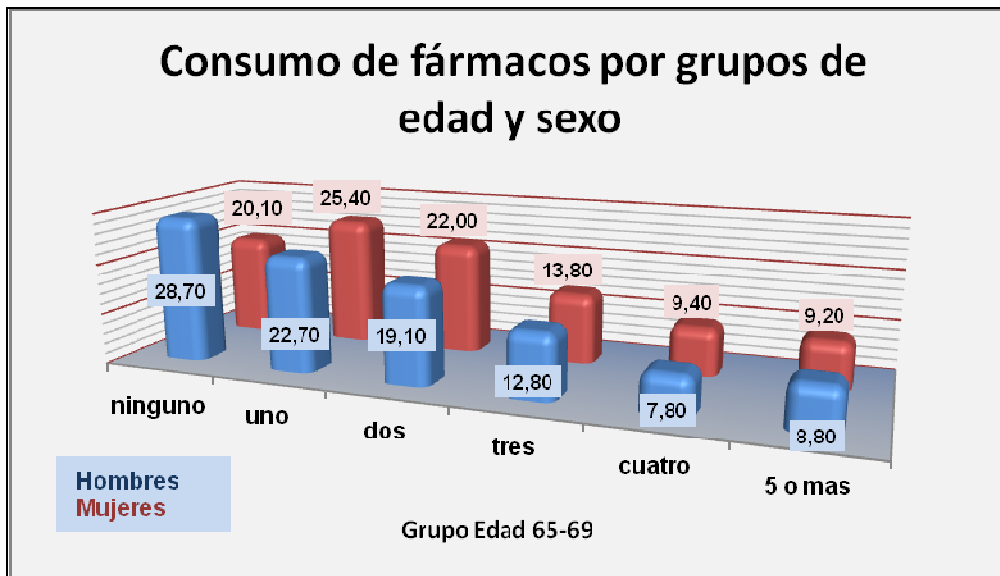
* N: número total de personas

** Desviación Estandar

Con respecto a los seis niveles de consumo y los cinco grupos de edad, el consumo fue superior en las mujeres. El 24,5% de los hombres no consumen ningún fármaco, mientras que en las mujeres este porcentaje se reduce al 15,3%. El 19,5% de los hombres consumen dos fármacos frente al 21,9% de las mujeres, al igual que en el resto de grupos. Estas diferencias se hacen más evidentes en los grupos de mayor edad y niveles elevados de consumo entre 3, 4 y 5 ó más fármacos. ($p = ,003$) para hombres y ($p = ,000$) para mujeres. Su

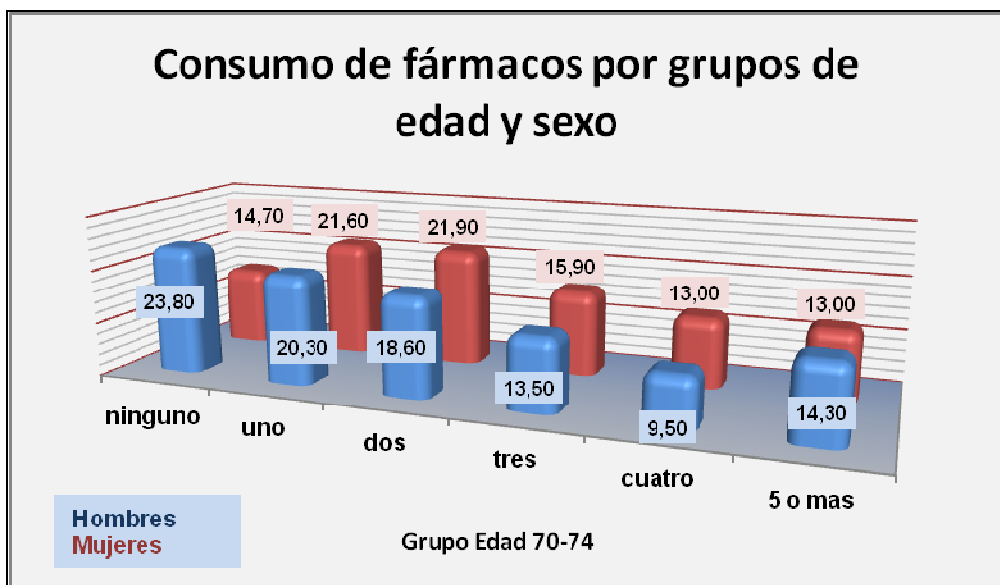
representación gráfica por grupos de edad y sexo se puede ver en las figuras, 7, 8, 9, 10, y 11.

Figura 7. Consumo de fármacos por grupos de edad (65-69) y sexo



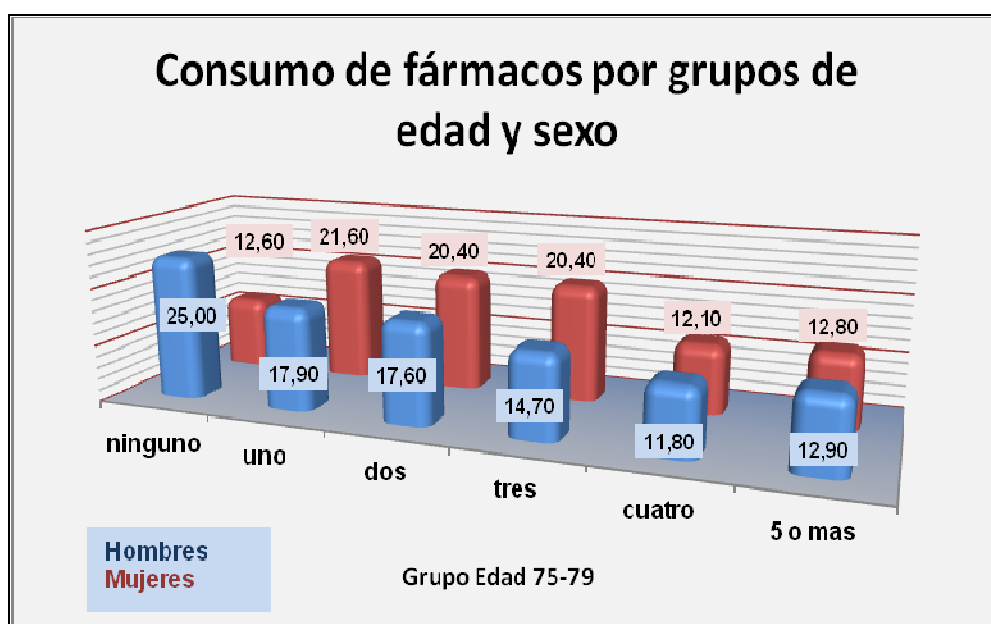
* Números expresados en porcentajes (%) (n=1607)

Figura 8. Consumo de fármacos por grupos de edad (70-74) y sexo



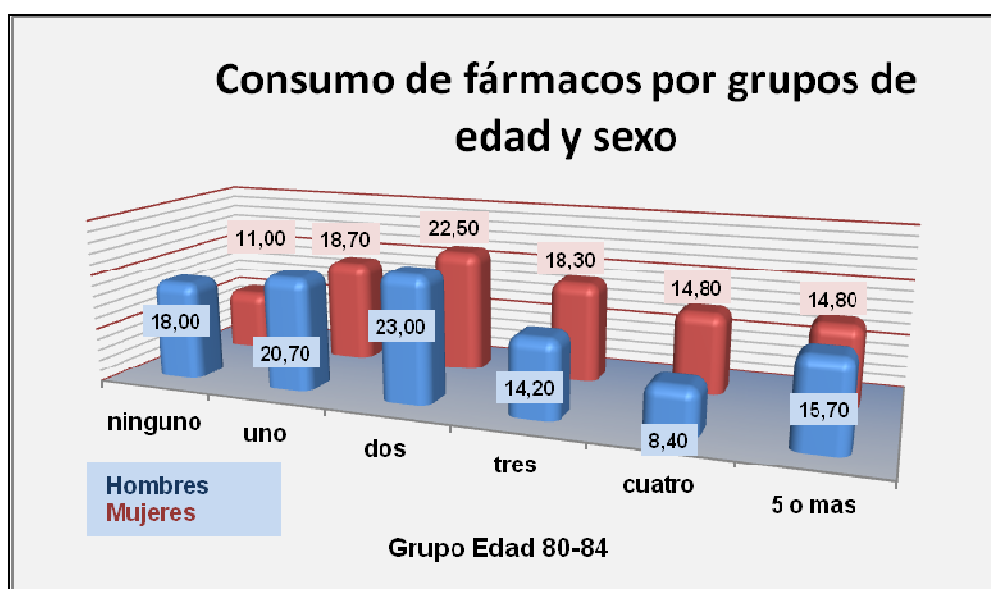
* Números expresados en porcentajes (%) (n=1364)

Figura 9. Consumo de fármacos por grupos de edad (75-79) y sexo



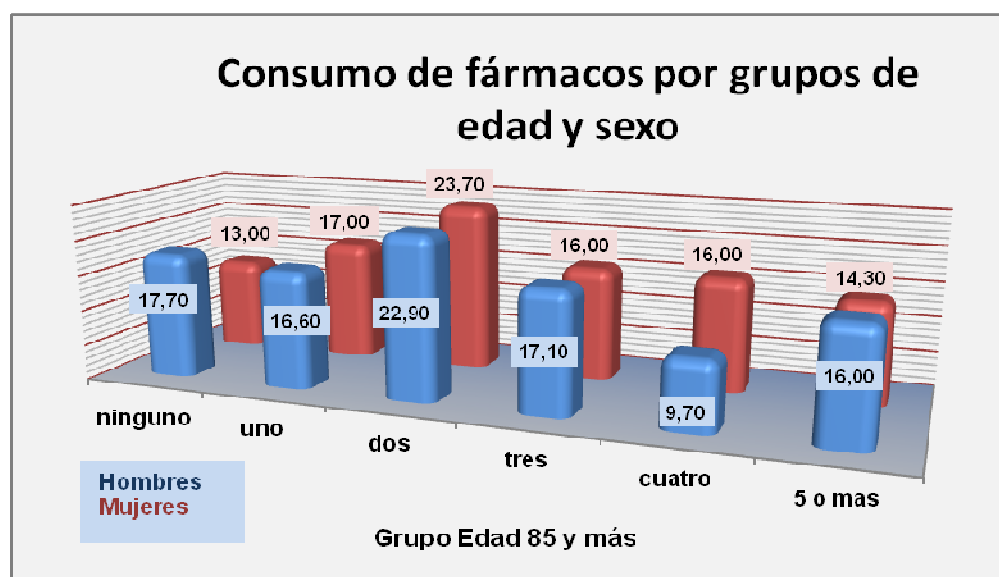
* Números expresados en porcentajes (%) (n=918)

Figura 10. Consumo de fármacos por grupos de edad (80-84) y sexo



* Números expresados en porcentajes (%) (n=688)

Figura 11. Consumo de fármacos por grupos de edad (de 85 y más años) y sexo



* Números expresados en porcentajes (%) (n=475)

5.7. Consumo de fármacos y salud objetiva

Con respecto a la morbilidad, fueron analizadas las patologías más prevalentes (Véase figura 12) y su relación con el consumo de fármacos. En el análisis bivariado la relación resultó significativa ($p < 0,05$), en los siguientes casos: para la anemia, artrosis, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, hipertensión arterial, enfermedad cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en el cáncer y otros tumores, en la fractura de cadera, hipercolesterolemia, demencia, en problemas nerviosos, depresión, temblor, enfermedad de Parkinson, ictus, problemas de la circulación periférica, problemas prostáticos, en problemas auditivos y visuales. Las características de la muestra analizada se pueden observar en la tabla 16.

Figura 12. Patologías más prevalentes en la cohorte NEDICES



**Números expresados en porcentajes (%)*

5.8. Hábito alcohólico y tabáquico

En el análisis también se incluyeron el hábito alcohólico y tabáquico que resultaron significativos ($p = ,000$).

5.9. Nivel cultural

El análisis del nivel cultural medido por años de estudios, así como por el nivel de alfabetización (analfabeto, saber leer y escribir, estudio primarios, bachiller /superior) y su asociación con el consumo de fármacos no fue estadísticamente significativa, ($p > 0,05$)

Tabla 16. Características de la muestra y descripción

		n	(%)	Consumo de fármacos		Fallecidos	Censurados
				Si (%)	No %)	(%) 2550	(%)
Grupos de edad (años)	65-69	1607	31,8	76	24	455 (17,8)	71,7
	70-74	1364	27	81,3	18,7	589 (24)	56,8
	75-79	918	18,2	82,2	17,8	549 (15,3)	40,2
	80-84	688	13,6	86,3	13,7	532 (21)	22,7
	≥ 85	475	9,4	58,3	14,7	425 (16,6)	10,5
Sexo	Hombre	2134	42,2	75,5	24,5	1268 (49,7)	40,6
	Mujer	2918	57,8	84,7	15,3	1282 (50,3)	56,1
Centro	Lista	1522	30,1	86	14	807(31,6)	47
	Arévalo	1780	35,2	79,3	20,7	907 (35,6)	49
	Margaritas	1750	34,6	78	22	836 (33)	52,2
Alfabetización	Analfabeto	669	13,2	82,8	17,2	370	44,7
	Leer/ escribir	1617	32	79,3	20,7	782	51,6
	Primarios	2046	40,5	81	19	1031	49,6
	Bachiller/Superior	691	13,7	82	18	384	49,6
	N= 5023						
Polifarmacia	0	967	19,1				
	1	1074	21,3				
	2	1056	20,9				
	3	776	15,4				
	4	556	11				
	≥ 5	623	12,3				
Estado vital		N= 5052					
	Vivo	2502	49,5	76,5	23,5		
	Muerto	2550	50,5	85	15		
Anemia		N= 4195					
	Si	478	11,4	89,3	10,7	50,8	
	No	3717	88,6	81	19	49	
Artrosis		N= 4897					
	Si	2978	61	84,5	15,5	48,1	
	No	1919	39	75,7	24,3	53	
Diabetes		N= 4985					
	Si	836	83,2	72	8	60,3	
	No	4149	16,8	79	21	48,3	
Osteoporosis		N= 4810					
	Si	775	6,2	91,4	8,6	49,5	
	No	4035	83,8	79,2	20,8	50,4	
Hipertensión arterial		N= 5012					
	Si	2560	51	94	6	54,5	
	No	2452	49	68	32	46,2	
Enfermedad cardíaca		N= 4998					
	Si	495	9	95,4	4,6	69,3	
	No	4503	91	79,5	20,5	48,2	
EPOC		N= 4895					
	Si	778	16	88,3	11,7	66,3	
	No	4117	84	79,8	20,2	47,2	
Cáncer o tumores		N= 4282					
	Si	3961	92,5	83	17	56,7	
	No	321	7,5	81,7	18,3	49	
Fractura de cadera							
	Si	164	4	91	9	73,8	
Demencia		N= 4776					
	No	4087	96	81,5	18,5	48,3	
	Si	276	5,5	86	14	90,9	
	No	4776	94,5	81	19	48,1	

Tabla 16. Continuación. Características de la muestra y descripción

Problemas nerviosos/ depresivos	Si No	1153 3408 N= 4561	25,3 74,7	90,6 79	9,4 21	50,5 50,4	
Depresión	Si No	371 1688 N= 2059	18 82	90 76	10 24	47,7 50	
Temblores	Si No	222 4824 N= 5046	4,4 95,6	86 81	14 19	81,3 50	
Enfermedad de Parkinson	Si No	80 4972 N= 5052	2 98	92,5 81	7,5 19	81,3 50	
Ictus	Si No	247 4805 N= 5052	5 95	95 80	5 20	69,6 49,5	
Problemas circulatorios	Si No	1602 2768 N= 4370	36,7 63,3	90,6 75,4	9,4 24,6	52,2 47,7	
Problemas prostáticos	Si No	602 2439 N= 3041	19,8 80,2	85,5 78,4	14,5 21,6	64,1 50,7	
Varices	Si No	1226 3195 N= 4421	27,7 72,3	86 79	14 21	45,8 50,2	
Problemas auditivos	Si No	1472 3443 N= 4915	30 70	85 80	15 20	57,3 47,4	
Problemas visuales (cataratas)	Si No	1451 3248 N= 4735	32,8 67,2	87 79,5	13 20,5	60,1 46,1	
Habito alcohólico	Si No	1359 2750 N= 4109	33 67	75 85	25 15	47,2 50,7	52,8 49,3
Habito tabáquico	Si No	486 3628 N= 4114	12 88	71 84	29 16	54,3 49	45,7 51

5.10. Mortalidad y consumo de fármacos

De los 5052 sujetos con datos sobre consumo de fármacos durante un periodo de seguimiento de 13 años, continuaban con vida 2502 (49,5%) y habían fallecido 2550 (50,5%). Consumían fármacos 4085 (80,9%) y no consumían 967 (19,1%).

Entre las 967 (19,1%) personas no consumidoras, durante el periodo de seguimiento habían fallecido el 39%, mientras que de las 1074 (21,2%) que utilizaban un fármaco habían fallecido el 42,7%, de las 1056 (20,9%) que consumían dos habían fallecido el 50,2%, entre las 776 (15,4%) que

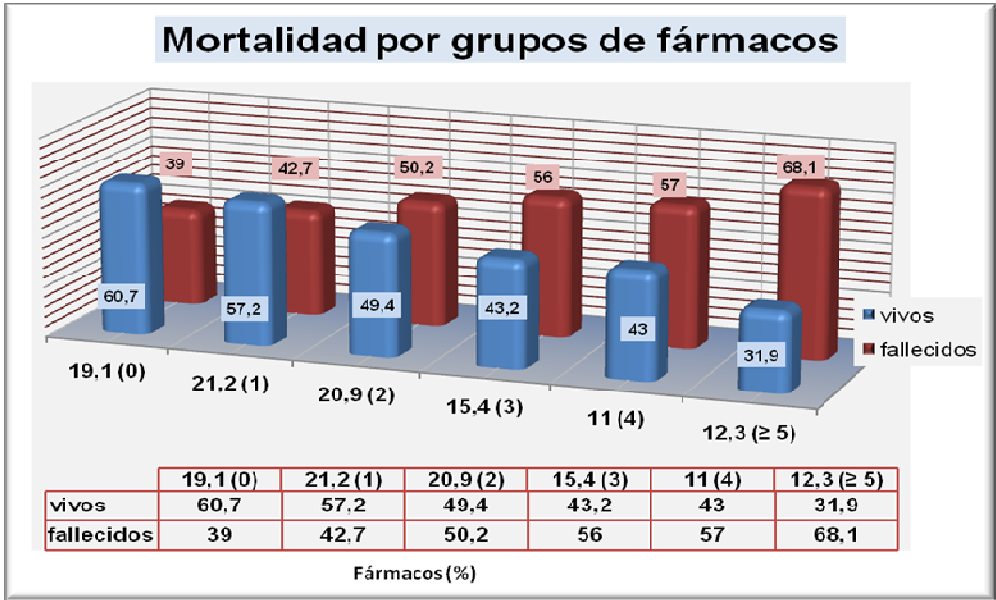
consumían tres habían fallecido el 56,6%, entre las 556 (11%), que consumían cuatro habían fallecido el 57,0% y entre las 623 (12,3%) que consumían cinco o más fármacos habían fallecido el 68,1%. Véase figura 13.

El análisis mediante los residuales tipificados y corregidos mostró que la asociación entre consumo de fármacos y mortalidad resultó significativa cuando el consumo era de tres, cuatro y cinco ó más fármacos ($p = ,000$).

Entre los 2550 sujetos que habían fallecido (50,5%), el 14,8% no habían consumido ningún fármaco, el 18% consumían un fármaco, el 20,9% consumían dos, el 17,3% tres, el 12,4% cuatro y el 16,6% cinco ó más fármacos. Véase figura 14 y tabla 18.

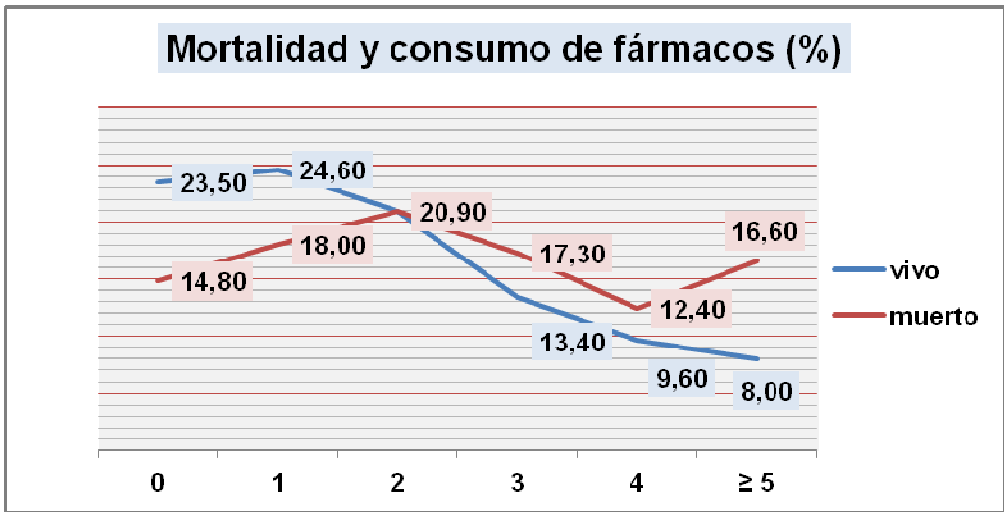
Cuando se analizó la mortalidad en los distintos grupos de edad, ($n = 2550$), 455 (17,8%) pertenecían al grupo de 65-69; 589 (23%) pertenecían al grupo de 70-74 años; 549 (21,5%) pertenecían al grupo de 75-79 años; 532 (20,9%) pertenecían al grupo de 80-84 años y 425 (16,7%) pertenecían al grupo de 85 y mas años. Véase tabla 18.

Figura 13. Mortalidad en relación al consumo de fármacos y estado vital



* Números expresados en porcentajes (%)

Figura 14. Número de fármacos consumidos y su relación con la mortalidad



*Números expresados en porcentajes (%)

Las tasas de mortalidad por grupos de edad fueron: en el grupo de 65-69 del 28,3%, en el de 70-74 del 43,2%, en el de 75-79 del 59,8%, en el de 80-84 del 77,3% y en el de 85 y más años del 89,5%. Los datos figuran en la tabla 17.

Entre las personas de 65-69 años, el 24% no consumían ningún fármaco y habían fallecido el 23,61%, el 24,2% de este mismo grupo consumían un fármaco y habían fallecido el 22,1%, el 20,7 consumían dos fármacos y habían fallecido el 32,1%, el 13,4% consumían tres fármacos y habían fallecido el 28,4%, el 8,7 consumían cuatro fármacos y fallecieron el 31,4% y en el grupo de cinco o más fármacos había un 9% de consumidores de los cuales habían fallecido el 45,5%. El resto de grupos pueden observarse en la tabla 17.

Tabla 17. Mortalidad tota en porcentajes de la población (n=5052) distribuida por grupos de edad y número de fármacos

Número de Fármacos	Grupos de Edad				
	65-69 (n=1607)	70-74 (n=1364)	75-79 (n=918)	80-84 (n=688)	≥ 85 (n=475)
0	23,6	35,2	44,8	64,2	90,2
1	22,1	36,6	56,5	70,4	86,3
2	32,1	39,3	52,5	78,8	88,3
3	28,4	46	70,1	82,6	94,9
4	31,4	51,9	64,5	81,2	81,8
≥5	45,5	59,5	76,3	85,6	97,2
Total de fallecidos	28,3	43,2	59,8	77,3	89,5

Tabla 18. Distribución del consumo de fármacos por grupos de edad entre los fallecidos (n=2550)

Número de fármacos	Grupos de Edad					
	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y más	Total
0	20%	15,3%	13,3%	11,5%	14,6%	14,8%
1	18,9%	17,8%	18,9%	17,9%	14,6%	18%
2	23,5%	18,7%	17,1%	23,1%	21,1%	20,9%
3	13,4%	15,8%	21,3%	17,9%	18%	17,3%
4	9,7%	13,8%	12,9%	13%	14,2%	12,4
≥ 5	14,5%	18,7%	16,4%	16,7%	17,6%	16,6%
Fallecidos	455 (17,8%)	589 (23%)	549 (21,5%)	532 (20,9%)	425 (16,7%)	2550 (100%)

5.11. Consumo de fármacos y mortalidad según sexo

De los 5052 sujetos con datos de consumo, 2134 (42,2%) son hombres y 2918 (57,8%) mujeres de estos habían fallecido 2550 de los cuales 1268 (49,7%) eran hombres y 1282 (50,2%) eran mujeres Esta distribución puede verse en la figura 15.

Entre los hombres fallecidos el 18,2% no consumían fármacos y el 17,7% de los fallecidos consumían un fármaco, el 20.9% consumían dos fármacos, el 15,4% consumían tres y el 10,6% consumían cuatro y el 17,2% consumían cinco o más fármacos.

Entre las 1282 mujeres fallecidas, el 11,5% no consumían fármacos, el 18,3% consumían uno, el 20,8% consumían dos, el 19,1% consumían tres, el 14,3% consumían cuatro y el 16,1% consumían cinco o más fármacos. Véase tabla 19.

Por otra parte y en relación a la mortalidad se obtuvo que del total de hombres (2134) no consumen un 24,4% y el porcentaje de fallecidos en este nivel es del 44,2%, mientras que el 20,4% consumen uno y fallecieron el 51%. Estos mismos porcentajes en relación a las mujeres se pueden en las figuras 16 y 17.

Como puede observarse las mujeres son mayores consumidoras en todos los grupos de fármacos excepto en el de cinco ó más, pero la mortalidad es superior en los hombres en todos los grupos.

Figura 15. Consumo de fármacos y estado vital según sexo

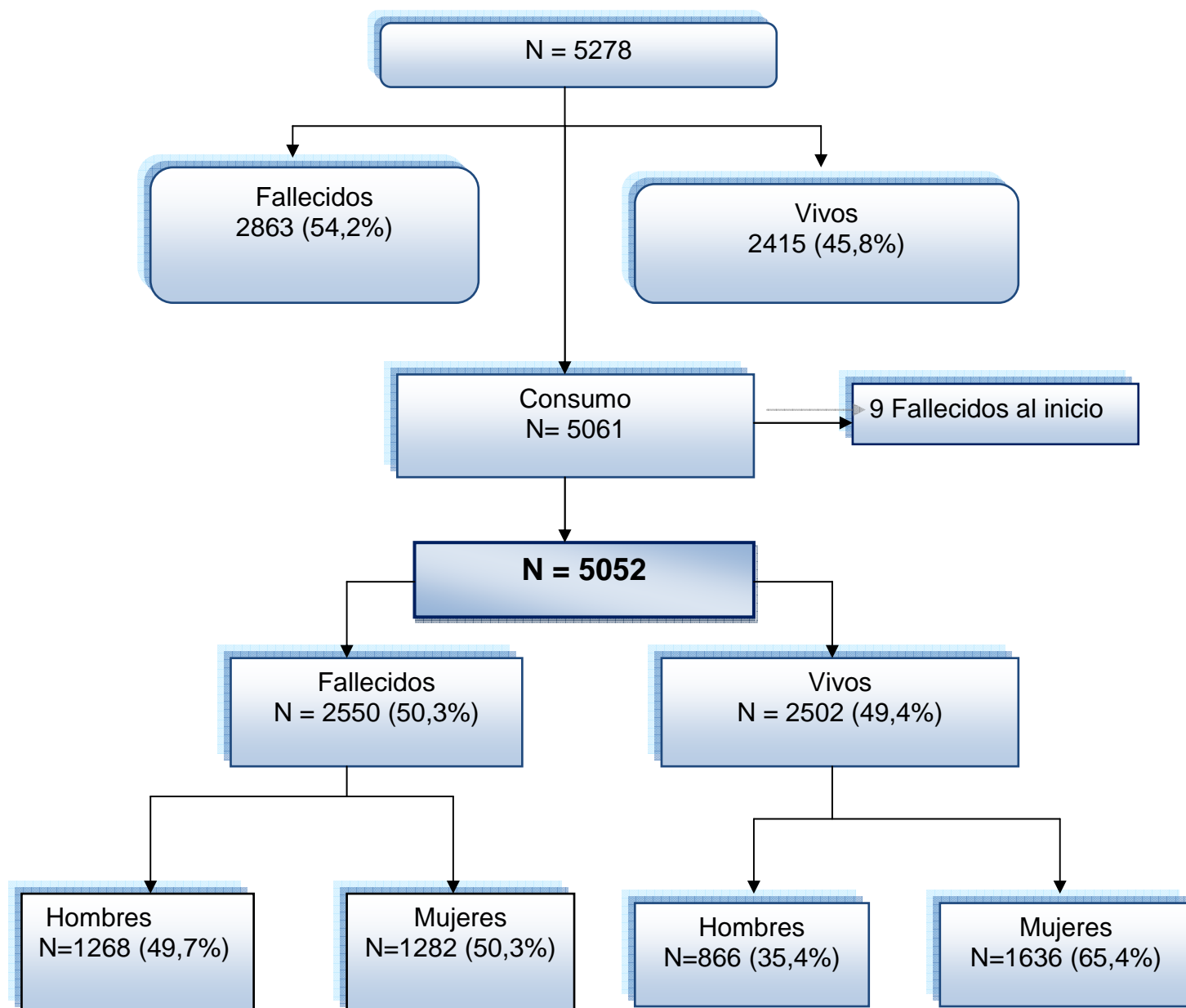


Tabla 19. Consumo de fármacos y estado vital por sexo en porcentajes

Estado vital	Sexo	Número de fármacos						Total
		0	1	2	3	4	≥5	
Vivo	Hombre N*= 866	33.6	24.1	17.4	11.7	7.3	5.7	34.6
	Mujer N= 1636	18.2	24.7	22.8	14.4	10.8	9.2	65.4
Total		23.5	24.6	20.9	13.4	9.6	8.0	100
Muerto	Hombre N= 1268	18.2	17.7	20.9	15.4	10.6	17.2	49.7
	Mujer N= 1282	11.5	18.3	20.8	19.1	14.3	16.1	50.3
Total		14.8	18	20.9	17.3	12.4	16.6	100

Figura 16. Mortalidad según consumo de fármacos y por sexo (hombres)

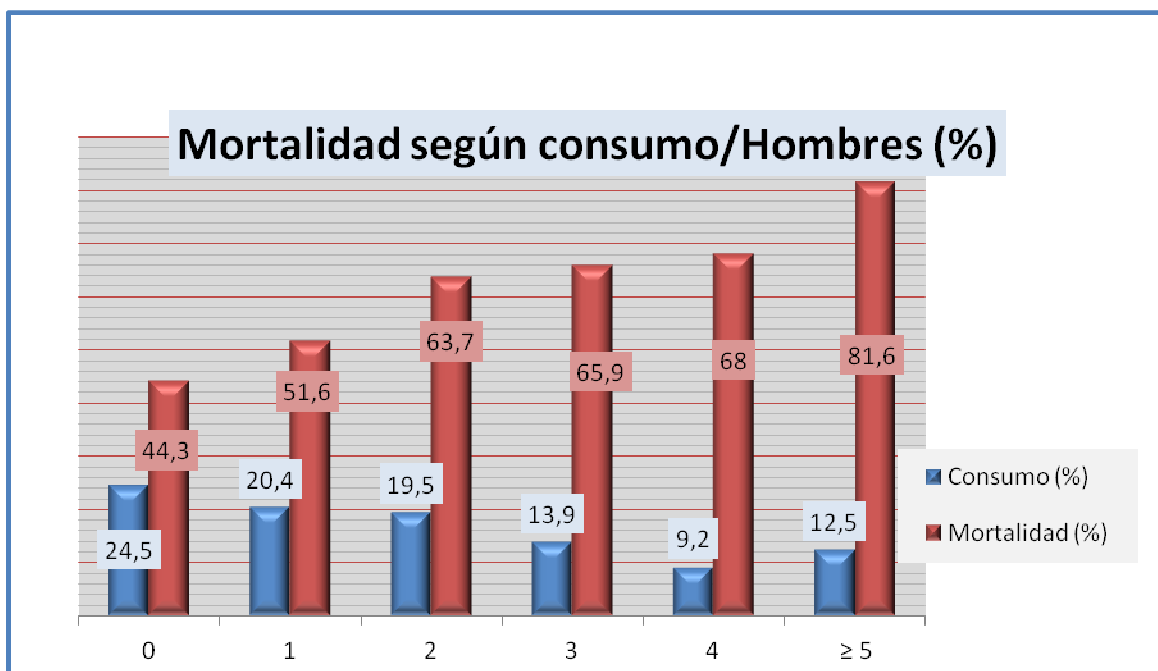
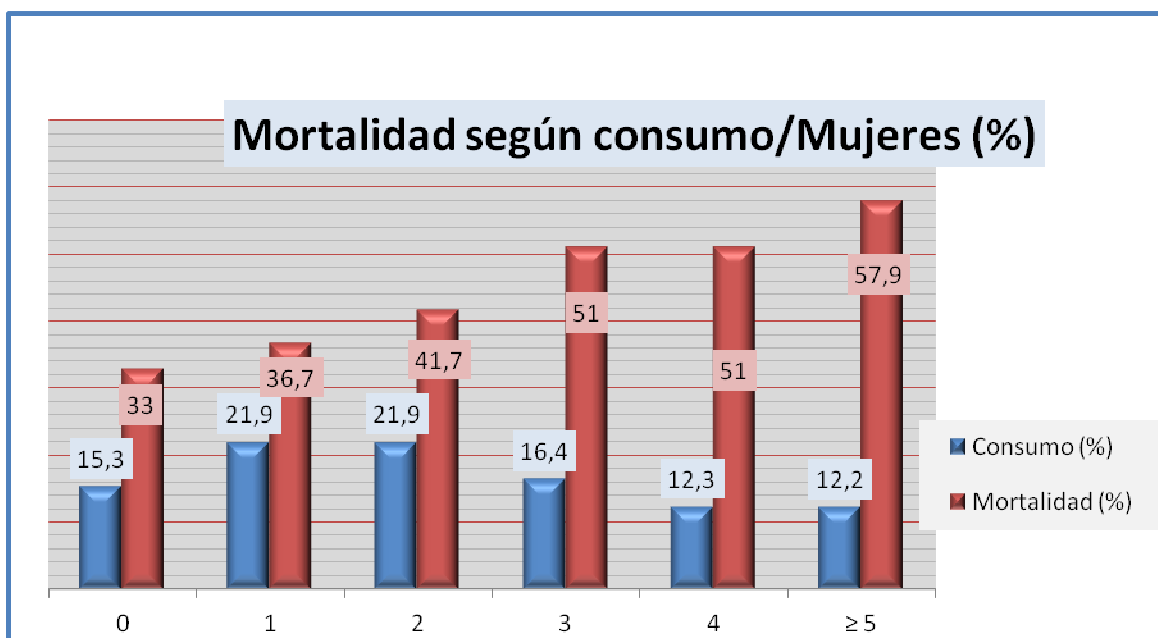


Figura 17. Mortalidad según consumo de fármacos y por sexo (mujeres)



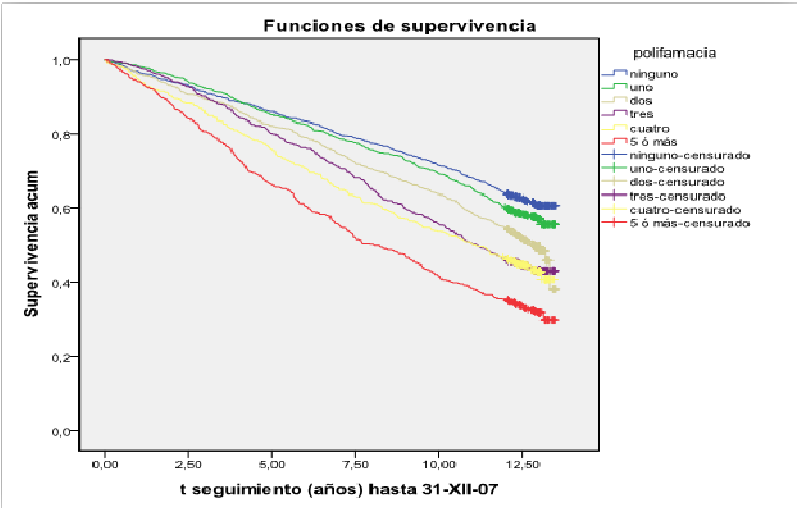
5.12. Kaplan-Meier de supervivencia y Regresión de Cox

Los 5052 participantes estudiados utilizaban una media de 2,15 (DE = 1,63) fármacos diarios (rango 0-13), de éstos el 19,1% no ingería ningún fármaco y el 80,9% consumían al menos uno al día. Las cifras más relevantes de consumo de fármacos se situaron entre uno y dos fármacos con un 21.3% y un 20.9% respectivamente. Un pequeño grupo de los participantes, el 11% y el 12,3% respectivamente, eran grandes consumidores de cuatro y cinco fármacos.

El periodo de seguimiento se extendió durante unos 13 años (media de seguimiento 9,5 (DE = 4,3); rango: (0,02 - 14,2), y entre aquellas personas que se obtuvieron datos de consumo se produjeron un total de 2550 fallecimientos (50,5%). Las curvas de Kaplan-Meier mostraron una media de supervivencia de 9,95 años (IC 95% = 9,84 -10,07) se estimaron diferencias significativas entre la mortalidad y consumo de fármacos especialmente relevante entre las personas que presentaron niveles de consumo elevados (cuatro y cinco ó más fármacos). Log Rank test (Mantel-Cox; $p = ,000$). Véase figura 18.

En relación a los grupos de edad, las personas de 80-84 y 85 y más años, fueron los mayores consumidores en los niveles de cuatro y cinco fármacos y la supervivencia media también decreció en relación a los niveles de consumo. Log Rank (Mantel-Cox), 143,862; $p = ,000$. Véanse figuras 19, 20, 21, 22 ,23 y tabla 20.

Figura 18. Kaplan-Meier de supervivencia según número de fármacos consumidos



Figuras 19. Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad (65-69 años)

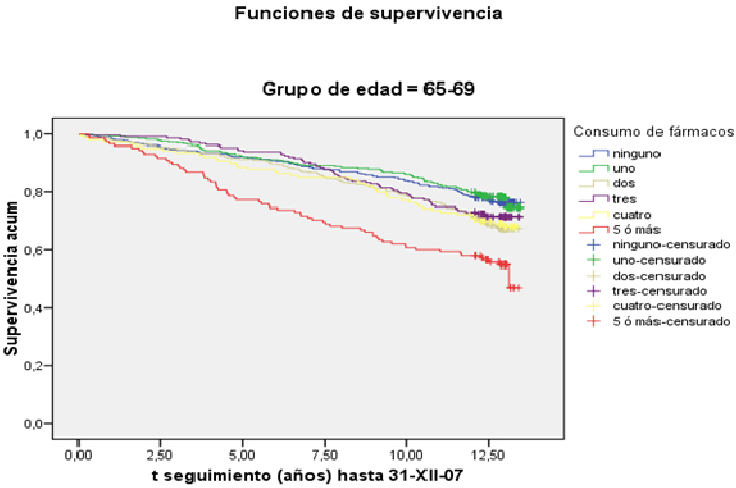


Figura 20. Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad (70-74 años)

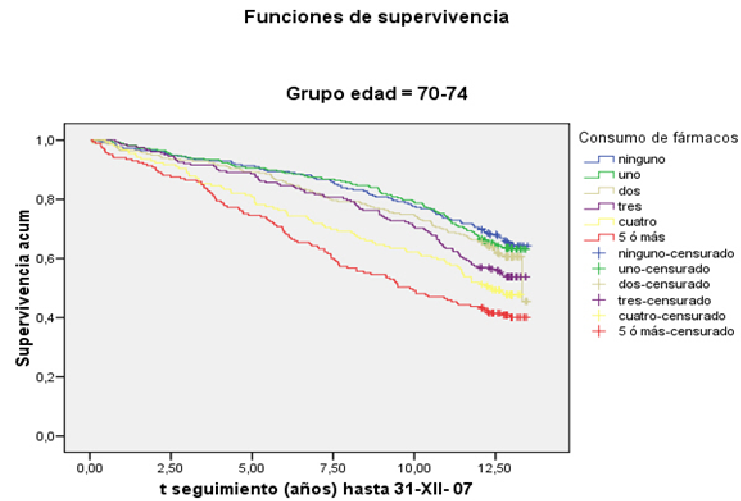


Figura 21. Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad (75-79 años)

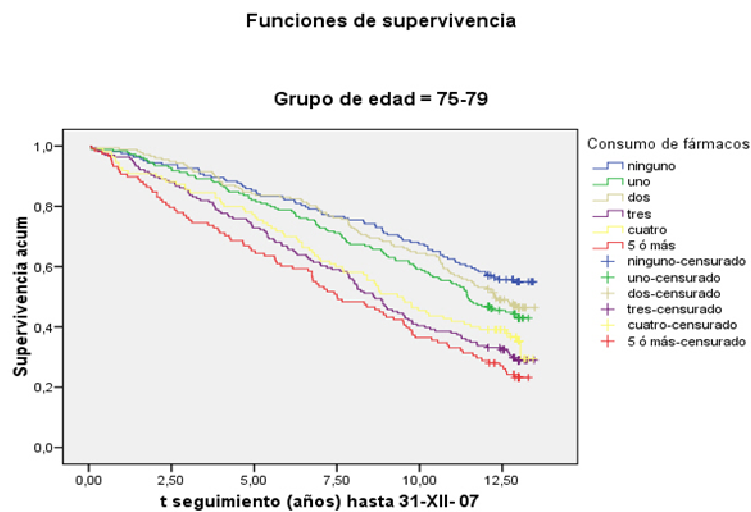


Figura 22. Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad (80-84 años)

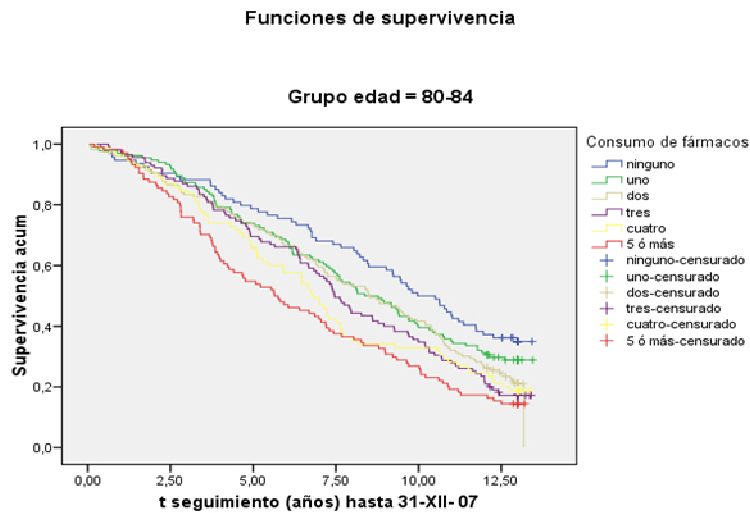


Figura 23. Kaplan-Meier de supervivencia por grupos de edad (85 y más años)

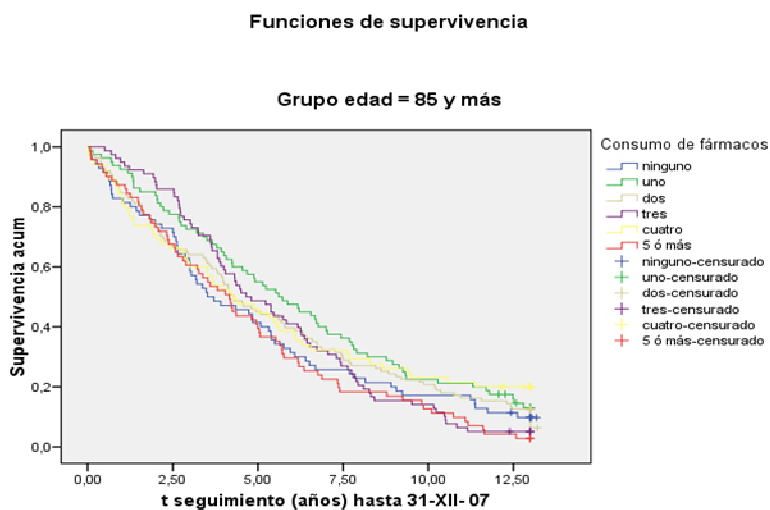


Tabla 20. Medias y medianas de supervivencia (años) en los grupos de edad

		Estimación	IC 95%		Estimación	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
65-69	Ninguno	11,96	11,63	12,29			
	Uno	12,11	11,81	12,42			
	Dos	11,54	11,17	11,91			
	Tres	11,84	11,45	12,24			
	cuatro	11,36	10,76	11,96			
	5 ó más	9,97	9,26	10,70	13,12		
	Global	11,98	11,51	11,85			
70-74	Ninguno	11,49	11,06	11,93			
	Uno	11,47	11,08	11,86			
	Dos	11,60	10,61	11,50	13,32		
	Tres	10,79	10,28	11,314			
	cuatro	9,85	9,17	10,50	12,31		
	5 ó más	8,96	8,30	9,62	9,87	7,87	11,88
	Global	10,78	10,58	10,99			
75-79	Ninguno	10,55	9,94	11,170			
	Uno	9,81	9,23	10,39	11,44	10,10	12,78
	Dos	10,36	9,79	10,93	12,27		
	Tres	8,43	7,77	9,10	8,60	7,65	9,55
	cuatro	8,81	7,98	9,63	9,33	7,80	10,86
	5 ó más	7,65	6,83	8,48	7,50	5,71	9,29
	Global	9,42	9,15	9,71	10,86	10,22	11,50
80-84	Ninguno	9,23	8,38	10,08	9,97	8,63	11,31
	Uno	8,47	7,77	9,18	8,37	6,94	9,80
	Dos	8,17	7,52	8,83	8,50	7,03	9,97
	Tres	7,85	7,13	8,57	7,46	6,80	8,12
	cuatro	7,39	6,51	8,27	6,81	6,16	7,46
	5 ó más	6,58	5,80	7,36	5,64	3,98	7,30
	Global	8	7,69	8,31	7,74	7,16	8,32
85 y más	Ninguno	5,08	4,11	6,04	3,52	1,93	5,11
	Uno	6,31	5,41	7,22	5,61	4,19	7,03
	Dos	5,57	4,78	6,36	4,28	3,40	5,16
	Tres	5,54	4,83	6,26	4,65	3,50	5,80
	cuatro	5,61	4,50	6,72	4,28	2,74	5,81
	5 ó más	4,75	3,93	5,58	4,16	3,26	5,60
	Global	5,51	5,15	5,88	4,47	3,97	4,97
Global	Global	9,95	9,84	10,08	12,77		

Cuando se analizó la supervivencia media con respecto al sexo y niveles de consumo de fármacos, los hombres mostraron cifras inferiores (estimación global, 9,19 años), (IC 95% = 9 - 9,39), mientras que en las mujeres fue de 9,96 años (IC 95% = 9,84 - 10,08) a pesar de ser mayores consumidoras. Otro resultado de interés es que dentro de cada grupo por sexo las supervivencias medias decrecen a medida que se incrementa el consumo y son más significativas entre los consumidores de cuatro, cinco y más fármacos. Log Rank (Mantel-Cox; $p = .000$). Como aparece en las tablas 21 y 22, y en las figuras 24 y 25

Tabla 21. Medias y medianas de supervivencia asociadas al consumo de fármacos por sexo

Supervivencia	Hombres		Mujeres	
Fármacos	Media	IC 95%	Media	IC 95%
0	10,49	(10,13; 10,85)	11,26	(10,90; 11,61)
1	9,97	(9,57; 10,37)	11,51	(10,86; 11,43)
2	9	(8,57; 9,44)	10,80	(10,49; 11,11)
3	8,74	(8,25; 9,24)	10,16	(9,80; 10,52)
4	8,35	(7,70; 8,99)	9,63	(9,17; 10,10)
≥ 5	6,70	(6,17; 7,72)	9,12	(8,64; 9,60)

Tabla 22. Medias y medianas de supervivencia (años) por sexo

SEXO	Numero de Fármacos	Años	Intervalo de confianza al 95%		Años	Intervalo de confianza al 95%	
		Media	Límite inferior.	Límite superior	Mediana	Límite inferior	Límite superior
Hombre	ninguno	10,49	10,13	10,85	.	.	.
	uno	9,98	9,58	10,38	12,48	11,90	13,05
	dos	9,01	8,57	9,44	10,62	9,73	11,51
	tres	8,75	8,25	9,24	9,02	7,99	10,04
	cuatro	8,35	7,71	8,99	8,96	7,77	10,15
	5 ó más	6,70	6,18	7,23	5,81	4,78	6,83
	Global	9,19	9,00	9,39	10,79	10,34	11,24
Mujer	ninguno	11,26	10,90	11,63	.	.	.
	uno	11,15	10,86	11,44	.	.	.
	dos	10,80	10,50	11,11	.	.	.
	tres	10,16	9,80	10,52	12,63	.	.
	cuatro	9,64	9,17	10,10	12,67	.	.
	5 ó más	9,13	8,65	9,61	10,89	9,46	12,32
	Global	10,51	10,36	10,66	.	.	.
Global	Global	9,96	9,84	10,08	12,77	.	.

Figura 24. Kaplan-Meier de supervivencia según sexo (hombre)

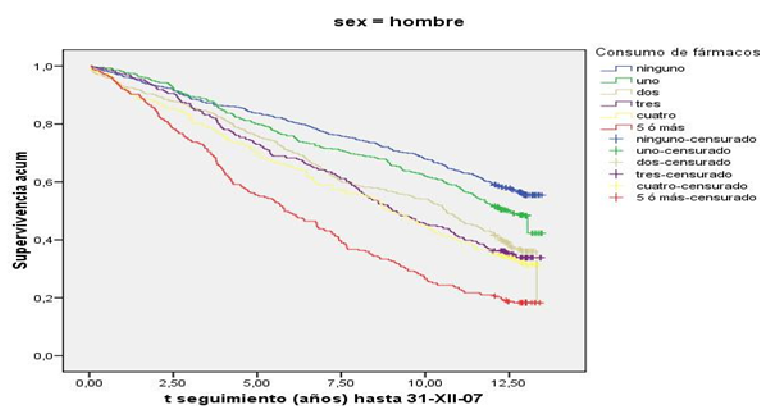
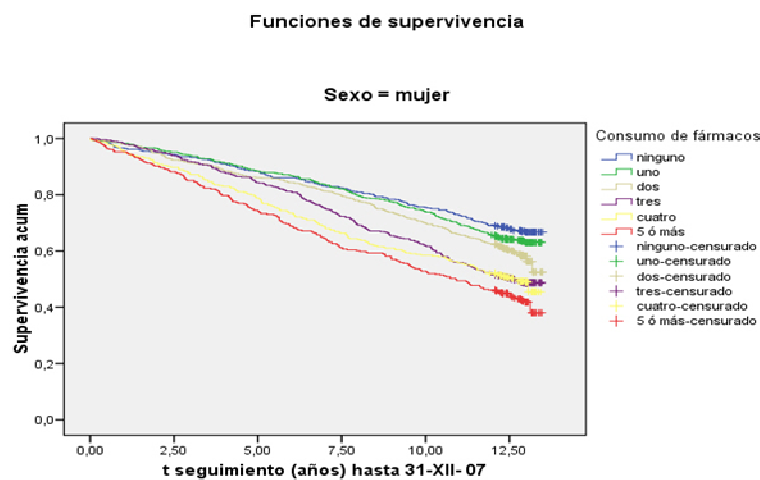


Figura 25. Kaplan-Meier de supervivencia según sexo (mujer)



Con respecto al centro de referencia la supervivencia más elevada se obtuvo en las Margaritas con una media de 9,96 (IC 95% = 9,76 - 10,14) años, seguida de Arévalo con 9,77 años (IC 95% = 9,58 - 9,97); estos dos centros resultaron ser los que presentaron los datos de consumo más bajos, mientras que la media más baja de supervivencia se obtuvo en Lista con 7,70 años (IC 95% =

7,10 - 8,30), (Log Rank $p = ,000$), y además, este último fue el que obtuvo niveles de consumo más elevados. Véase tabla 23.

Tabla 23. Medias y medianas de supervivencia (años) por centro

Centro	Numero de Fármacos	Media			Mediana		
		Estimación	IC 95%		Estimación	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Lista	<i>ninguno</i>	10,77	10,21	11,34	.	.	.
	<i>uno</i>	10,43	9,91	10,90	.	.	.
	<i>dos</i>	9,80	9,32	10,28	12,49	11,43	13,55
	<i>tres</i>	9,54	9,01	10,06	10,71	9,34	12,08
	<i>cuatro</i>	8,98	8,3	9,64	10,64	9,04	12,24
	<i>5 ó más</i>	7,70	7,104	8,30	7,23	5,96	8,50
	global	9,61	9,38	9,83	11,85	11,23	12,47
Arévalo	<i>ninguno</i>	10,55	10,15	10,95	.	.	.
	<i>uno</i>	10,56	10,18	10,93	.	.	.
	<i>dos</i>	9,81	9,38	10,23	12,45	.	.
	<i>tres</i>	9,30	8,83	9,78	11,27	10,02	12,52
	<i>cuatro</i>	9,19	8,57	9,80	11,54	9,86	13,22
	<i>5 ó más</i>	7,83	7,18	8,49	7,53	5,88	9,18
	global	9,78	9,58	9,97	12,74	.	.
Margaritas	<i>ninguno</i>	10,59	10,21	10,97	.	.	.
	<i>uno</i>	10,47	10,09	10,84	.	.	.
	<i>dos</i>	10,223	9,83	10,62	.	.	.
	<i>tres</i>	9,638	9,14	10,13	11,21	.	.
	<i>cuatro</i>	9,043	8,39	9,69	10,76	8,21	13,30
	<i>5 ó más</i>	8,461	7,85	9,07	9,70	8,25	11,31
	global	9,954	9,77	10,14	.	.	.
Global	global	9,96	9,84	10,077	12,77	.	.

Los participantes incluidos en los grupos de menor consumo, presentaron las medias de supervivencia más elevadas, mientras que las supervivencias más cortas se observaron en las personas cuyo consumo de fármacos estaba comprendido entre tres, cuatro y cinco o más fármacos. Como puede verse en la tabla 23 y en las figuras 26, 27 y 28.

Figura 26. Kaplan-Meier de supervivencia por centro: Lista

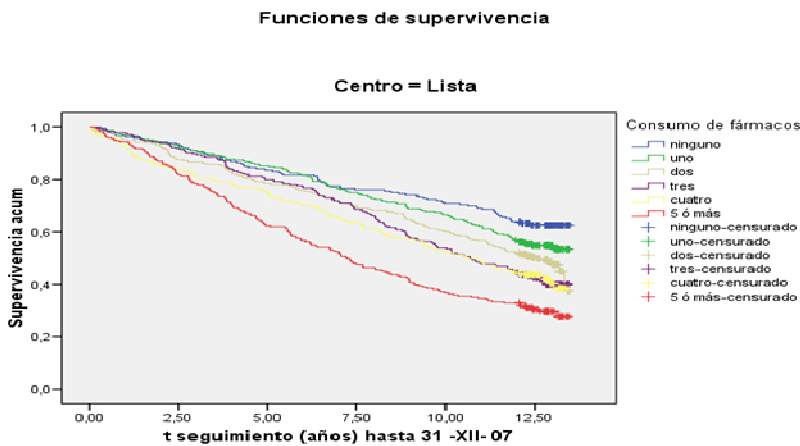


Figura 27. Kaplan-Meier de Supervivencia por centro: Arévalo

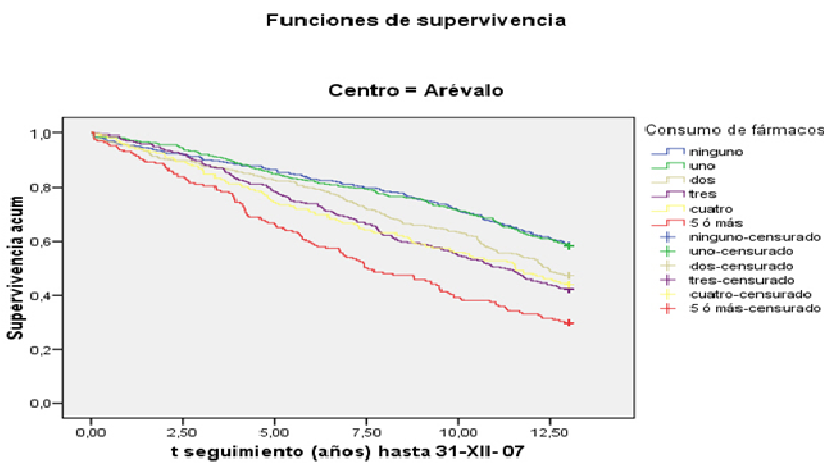
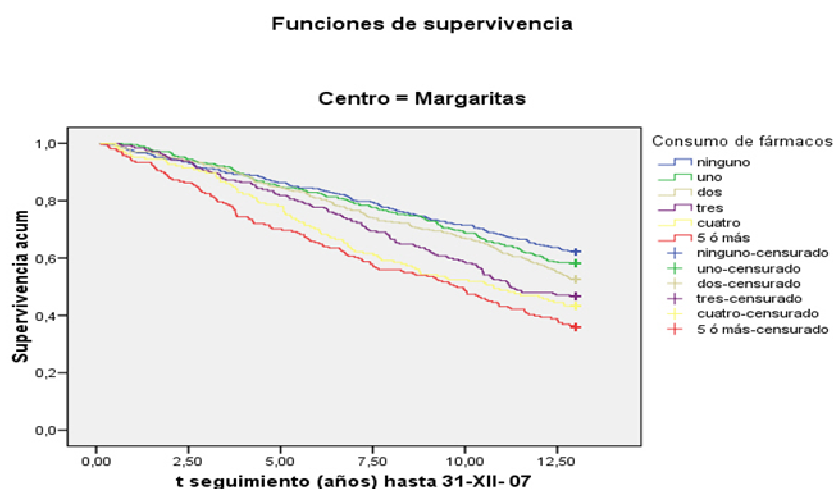


Figura 28. Kaplan-Meier de supervivencia: Las Margaritas



5.13. Indicadores de mortalidad

Los análisis de indicadores de mortalidad fueron transformados utilizando el riesgo proporcional modelo de Cox (*Hazard ratio*) para el cálculo de riesgos crudos y ajustados, (con variable dependiente del tiempo). Se realizó el ajuste para la edad, sexo, centro (Lista, Arévalo y Margaritas), alfabetización, nivel educativo (años de estudio), consumo de fármacos, comorbilidad (enfermedad cardiaca, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, anemia, artrosis, osteoporosis, problemas nerviosos, depresión, demencia, enfermedad de Parkinson, ictus, problemas visuales, sordera, fractura de cadera, osteoporosis, artrosis, EPOC, cáncer y tumores, problemas visuales y auditivos, problemas circulatorios, enfermedad prostática, temblor) y hábitos alcohólico y tabáquico.

En el modelo bivariado (sin ajustar) resulto significativo ($p < 0,05$), el sexo, la edad, el centro, el consumo de fármacos, la comorbilidad analizada, el hábito alcohólico y tabáquico.

Después del ajuste para las variables con significación estadística para garantizar la calidad y fiabilidad de las mediciones y descartar factores asociados a los individuos, al observador o a los instrumentos que hubieran podido influir en las mediciones, se realizaron cortes a los cinco (1999) y diez años (2005) en la cohorte de seguimiento. En la tabla 24 puede observarse la tendencia observada en la cohorte de seguimiento.

Tabla 24. Hazard ratio de mortalidad a 5, 10 y 13 años

		5 Años (1999)			10 Años (2004)			13 Años (2007)		
		P*	HR**	IC95%	p	HR*	IC 95%	p	HR*	IC 95%
Sexo	Hombre	,00	2,059	1,75-2,42	,00	1,93	1,72-2,16	,00	1,94	1,76-2,15
Centro	Lista									
	Arévalo	,09	1,18	0,97-1,45	,00	0,93	0,82-1,08	,00	0,77	0,68-0,87
	Margaritas	,10	0,84	0,69-1,03	,34	0,93	0,82-1,07	,00	0,77	0,68-0,87
Edad	65-69									
	70-74	,17	1,20	0,92-1,56	,002	1,33	1,11-1,59	,00	1,44	1,23-1,67
	75-79	,00	1,61	1,19-2,16	,00	1,96	1,59-2,43	,00	2,13	1,77-2,56
	80-84	,00	1,72	1,21-2,45	,00	2,42	1,87-3,12	,00	2,90	2,31-3,63
	≥ 85	,00	2,77	1,80-4,27	,00	3,50	2,57-4,78	,00	4,10	3,12-5,38
Consumo Fármacos	0									
	1	0,7	1,30	0,98-1,73	,24	1,12	0,92-1,36	,15	1,13	0,96-1,32
	2	,03	1,36	1,03-1,80	,02	1,26	1,04-1,52	,002	1,28	1,09-1,50
	3	,09	1,29	0,95-1,73	,00	1,46	1,20-1,76	,00	1,46	1,24-1,72
	4	,00	1,80	1,34-2,43	,00	1,58	1,28-1,93	,00	1,50	1,26-1,79
	≥5	,00	2,07	1,56-2,75	,00	1,90	1,56-2,30	,00	1,84	1,55-2,17
Diabetes mellitus		,00	1,51	1,27-1,81	,00	1,50	1,32-1,70	,00	1,47	1,31-1,64
EPOC		,00	1,54	1,30-1,84	,00	1,58	1,40-1,79	,00	1,49	1,33-1,66
Fract. cadera		,12	1,29	0,93-1,77	,02	1,30	1,03-1,62	,00	1,39	1,14-1,70
Demencia		,00	3,09	2,48-3,85	,00	3,32	2,78-3,96	,00	2,96	2,50-3,51
Alcohol		,09	0,79	0,66-0,94	,01	0,85	0,75-0,96	,00	0,84	0,75-0,93
T_Cov_										
* p significativo(< 0,05); **Hazard Ratio; IC intervalo de confianza										

A los 5 años resultaron significativas ($p < 0,05$) las variables: el sexo masculino (HR 2,06 [IC 95% = 1,75-2,42], grupos de edad (75-79 años: HR: 1,61 [IC 95% = 1,20-2,16]), (80-84 años: HR: 1,72 [IC 95% = 1,21-2,45], (≥ 85 años: HR 2,77 [IC 95% = 1,80-4,27], el consumo de 2 fármacos: HR 1,36 [IC 95% = 1,03-1,80], para 4 fármacos: HR 1,80 [IC 95% = 1,34-2,43], para 5 o más fármacos: HR 2,07 [IC 95% = 1,56-2,75]. Para la diabetes mellitus tipo 2: HR 1,51 [IC 95% = 1,27-1,81], la EPOC: HR 1,54 [IC 95% = 1,30-1,84] y la demencia: HR 3,09 [IC 95% = 2,48-3,85]. El consumo de alcohol: (HR 0,79 [IC 95% = 0,67-0,94]) fue factor protector con $p > 0,05$.

A los 10 años de seguimiento resultaron significativos ($P < 0,05$) las variables: el sexo masculino (HR 1,93 [IC 95% = 1,72-2,16]), grupos de edad (70-74: HR 1,33 [IC 95% = 1,11-1,59]), (75-79: HR 1,96 [IC 95% = 1,59-2,43]), (80-84: HR 2,42 [IC 95% = 1,87-3,12]), (≥ 85 : HR 3,50 [IC 95% = 2,57- 4,78]). El consumo de fármacos fue significativo a partir de 2 fármacos: HR 1,26 [IC 95% = 1,04-1,52], para 3 fármacos: HR 1,46 [IC 95% = 1,20-1,76], para 4 fármacos: HR 1,58 [IC95% = 1,28-1,93]), para 5 o más fármacos: HR 1,90 [IC 95% = 1,56-2,30]. En la diabetes mellitus tipo 2: HR 1,50 [IC 95% = 1,32-1,70], la EPOC: HR 1,58 [IC 95% = 1,40-1,79], la fractura de cadera: HR 1,30 [IC 95% = 1,03-1,62], la demencia: HR 3,32 [IC 95% = 2,78-3,96], persistiendo el alcohol como factor protector: HR 0,85 [IC 95% = 0,75-0,96].

A los 13 años resultaron significativas, las variables demográficas: sexo masculino (HR 1,94 [IC 95% = 1,76 - 2,15]), edad por grupos (70-74 años: HR 1,44, [IC 95% = 1,23-1,67]), (75-79 años: HR 2,13, [IC 95% = 1,77- 2,56]), (80-

84 años: HR 2,90 [IC 95% = 2,31-3,63]), (\geq 85 años: HR 4,10, [IC 95% = 3,12-5,38]. El consumo a partir de dos fármacos, (para 2 fármacos: HR 1,28 [IC 95% = 1,09-1,50], para 3 fármacos: HR 1,46 [IC 95% = 1,24-1,72] para 4 fármacos: HR 1,50 [IC 95% = 1,26-1,79], para 5 ó más fármacos: HR 1,84 [IC 95% = 1,55-2,17]). En relación a la salud objetiva resultaron significativas la diabetes mellitus (HR 1,47 [IC 95% = 1,31-1,64]), la EPOC (HR 1,49 [IC 95% = 1,33-1,66]), la fractura de cadera (HR 1,39 [IC 95% = 1,14-1,70]) y la demencia (HR 2,96 [IC 95% = 2,50-3,51]) no observándose asociación en el resto de variables analizadas. El hábito alcoholístico resultó factor protector (HR 0,84 IC [95% = 0,75-0,93]) al igual que los centros de Arévalo HR 0,77 [IC 95% 0,68-0,87] y Las Margaritas HR 0,77 [IC 95% 0,68-0,87]. Véase tabla 25.

Tabla 25. Regresión de Cox modelo multivariado incluyendo morbilidad a los 13 Años.

	B	Sig.	HR**	**IC 95 % para Exp(B)	
				Límite Inferior	Límite Superior
Centro Lista		,000			
Centro: Arévalo	-,26	,000	,77	,68	,87
Centro: Margaritas	-,26	,000	,77	,68	,87
Sexo hombre	,67	,000	1,94	1,76	2,15
Grupos de Edad 65-69		,000			
70-74	,36	,000	1,44	1,23	1,67
75-79	,75	,000	2,13	1,77	2,56
80-84	1,06	,000	2,90	2,31	3,63
≥85	1,41	,000	4,10	3,12	5,38
Cero fármacos					
Un fármaco	,12	,149	1,13	,96	1,32
Dos fármacos	,25	,002	1,28	1,09	1,50
Tres fármacos	,38	,000	1,46	1,24	1,72
Cuatro fármacos	,41	,000	1,50	1,26	1,79
Cinco o más	,61	,000	1,84	1,55	2,17
Diabetes Mellitus	,38	,000	1,47	1,31	1,64
EPOC	,40	,000	1,49	1,33	1,66
Fractura Cadera	,33	,001	1,39	1,14	1,70
Demencia	1,09	,000	2,96	2,50	3,51
Alcohol	-,18	,001	,84	,75	,93
T_Cov_	,003	,000	1,003	1,002	1,005
Hazard Ratio; IC intervalo de confianza; Eventos:1971; censurados: 2035; Perdidos: 1046					

5.14. Método Kaplan- Meier y Regresión de Cox (2º modelo para el tipo de Fármacos consumidos y salud subjetiva).

En el segundo modelo de regresión de Cox con inclusión de los tipos de fármacos más consumidos (subgrupos terapéuticos) y la salud subjetiva (las categorías se agruparon en salud mala y muy mala, regular, buena y muy buena. Se obtuvieron valores significativos ($p < 0,05$) para la salud subjetiva regular, mala y muy mala mientras que para el tipo de fármacos, los valores significativos se obtuvieron para los broncodilatadores inhalados, los diuréticos del ASA y los glucósidos cardíacos. Los centros de Arévalo y Las Margaritas fueron factores protectores. Véase la tabla 26.

Tabla 26. Regresión de Cox (2º Modelo con subgrupos terapéuticos y salud subjetiva)

	P-valor	HR*	IC 95,0%	
			Límite Inferior	Límite Superior
<i>Centro: Lista</i>				
<i>Centro: Arévalo</i>	,000	,71	,63	,80
<i>Centro: Margaritas</i>	,000	,71	,62	,82
<i>Sexo: hombre</i>	,000	,1,97	1,78	2,17
<i>Edad(Años)</i>	,000	1,08	1,07	1,10
<i>Polifarmacia (0-1 fármaco)</i>				
<i>(≥ 2 fármacos)</i>	,000	1,23	1,10	1,38
<i>Salud subjetiva buena y muy buena</i>				
<i>Salud subjetiva regular</i>	,000	1,28	1,15	1,43
<i>Salud subjetiva mala y muy mala</i>	,000	1,59	1,38	1,84
<i>Diabetes</i>	,000	1,49	1,32	1,67
<i>EPOC</i>	,000	1,36	1,20	1,55
<i>Fractura Cadera</i>	,002	1,40	1,14	1,74
<i>Demencia</i>	,000	2,48	2,04	3,00
<i>Broncodilatadores inhalados</i>	,049	1,25	1,00	1,55
<i>Diuréticos del ASA</i>	,000	1,67	1,36	2,04
<i>Glucósidos cardíacos</i>	,042	1,20	1,00	1,44
<i>T_COV_</i>	,041	1,002	1,002	1,004

5.15. Validación de los modelos

La aportación en cuanto a la capacidad predictiva de los modelos, fue evaluada mediante el índice “C” de Harrell, con inclusión en el modelo (1) de los tipos de fármacos más utilizados y en el modelo (2) las patologías más frecuentes además de la salud subjetiva. El índice de concordancia para el modelo (1) fue de 0,7291 y de 0,7349 para el modelo (2).

5.16. Correlación con otras variables

Igualmente se controló la influencia que otros factores pudieran tener sobre el consumo de fármacos como la salud subjetiva (mediante tres preguntas descritas en el apartado material y métodos), la incapacidad funcional (medida mediante la escala de Pfeffer) y el número de enfermedades. Para evaluar esta posible asociación se realizaron las correlaciones de Pearson y Spearman (modelos paramétrico y no paramétrico) con el objetivo de cuantificar la magnitud de la relación y cuyos resultados obtenidos figuran en la tabla 27 donde se puede observar que el 17,2% del consumo de fármacos se explicaría por la incapacidad funcional, el 32,4% y el 47,9% mediante la salud subjetiva y la comorbilidad respectivamente.

Tabla 27. Coeficientes de correlación sobre el consumo de fármacos

Coeficiente	R	P
Incapacidad funcional (Test Pfeffer)	0.172 (C. Pearson)*	<0,001
Salud subjetiva	0,324 (C. Spearman)**	<0,001
Comorbilidad	0,479 (C. Spearman)	<0,001
*Correlación de Pearson para variables numéricas y **Correlación de Spearman para variables categóricas; p significativo < 0, 05		

DISCUSIÓN

6.1. Introducción

Este trabajo cumple los objetivos de la evaluación sobre consumo de fármacos y mortalidad general. Se verifica la hipótesis de trabajo con respecto al objetivo planteado y en particular se cumple la asociación entre el consumo de fármacos y la mortalidad.

En segundo lugar, se comprueba la relación de otras variables (demográficas, sexo, edad, estado de salud, estilos de vida) con la mortalidad.

En un segundo modelo de regresión de Cox se incluyeron los fármacos más utilizados y la salud subjetiva. Se comprobó que algunos de estos fármacos resultaron ser predictores de mortalidad, tal es el caso de los broncodilatadores inhalados, los diuréticos del ASA y los glucósidos cardíacos. Esta circunstancia es biomédicamente razonable, puesto que los fármacos descritos tienen una clara indicación en tratamientos para enfermedades graves (*Fried et al, 1988; Kaufman et al, 2002*).

También la salud subjetiva en las categorías de regular, mala y muy mala resultaron ser predictores de mortalidad. En muchos de los estudios publicados la salud subjetiva en las categorías mala y muy mala se hallaban relacionadas con la presencia de enfermedades graves y altos índices de incapacidad (*Idler y Benjamini, 1997; Jagger y Clarke, 1988*).

El consumo de alcohol actúa como factor protector tanto en el primer modelo de regresión como en el segundo al igual que en el estudio de seis países (*Noale et al, 2005*).

Para garantizar la calidad y fiabilidad de las mediciones y descartar factores asociados a los individuos, observadores o instrumentos se realizaron otros dos cortes a los cinco y diez años en la cohorte de seguimiento.

El seguimiento de la cohorte durante 13 años, sirvió para evaluar la evolución de la mortalidad con respecto a los fármacos consumidos. Se observó que la mortalidad estaba directamente relacionada con el consumo en sí, más que con el número de fármacos.

6.2. Discusión del método

El diseño del estudio (poblacional, longitudinal) con un tamaño en cada área superior a los 1500 sujetos, permitió determinar el consumo de fármacos en un gran número de personas.

Para garantizar la viabilidad del estudio, antes del inicio se realizó un estudio piloto sobre una muestra al azar con el fin de comprobar el nivel de participación y la factibilidad de las exploraciones y test diagnósticos. Los datos de este estudio piloto eran lo suficientemente potentes para justificar esta metodología (*Bermejo et al, 2001*).

Se consideró que la existencia de registros informáticos en las áreas geográficas investigadas, así como la relación directa (buenas relaciones interpersonales), la aptitud colaboradora del personal de Atención Primaria y el esfuerzo de todo el equipo, permitió obtener una tasa de respuesta elevada (sobre el consumo se tiene información en 5052 sujetos que supone un 95,7% sobre los seleccionados), superior a la de otros estudios como el estudio “KUOPIO 75+” (*Jyrkkä et al, 2009 b*) donde la tasa de participación fue del 86%

y el estudio H-70 (*Landalh, 1987*) con el 85%. Esta tasa se aproxima más a la aportada por Campbell et al. (1995) con un 94,9% de participación. En estudios españoles fueron inferiores en el proyecto ANCO (*Perula de Torres et al, 1997*) que refiere una tasa del 86,8%, Valderrama et al, (1998) con un 83,8% y Damián et al, (1999) fue del 79.8%, en otros resultó similar 93,8% (*López-Torres et al, 1997*)

La codificación de los medicamentos se realizó según el sistema europeo de codificación ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*) de sustancias farmacéuticas y medicamentos que distribuye en cinco niveles con arreglo al sistema y al órgano efector, al efecto farmacológico, a las indicaciones terapéuticas y a la estructura química de un fármaco. En la bibliografía revisada se observa la utilización de diferentes sistemas de clasificación. El estudio EPESE (*Espino et al, 2006*) utiliza una clasificación procedente del Centro Nacional de Estadísticas Sanitarias (EE.UU), otros estudios también utilizaron la clasificación “*Anatomical Therapeutic Chemical*” (ATC), (*WHO, 2003*) (*Jyrkkä et al, 2006; Linjakumpu et al, 2002; Johnell y Klarin, 2007.*)

La evaluación del consumo de fármacos (todos los consumidos en la semana previa) es semejante a la de otros estudios de cohortes sociomédicas, en los que el tiempo estimado de consumo, y los subgrupos terapéuticos más utilizados en la cohorte, son congruentes (*Kaufman et al ,2002; Linjakumpu et al, 2002; Frutos et al, 2011*) ya que aplican la semana previa a la entrevista. Sin embargo otros como Haider et al, (2008) registra el consumo las dos semanas

previas a la entrevista y en el estudio de Gude et al, (1996) el registro fue durante los 15 días previos. Existen estudios donde lo que prevalece es el consumo de tipo crónico y se considera como tal, cuando el tratamiento con un fármaco es de al menos 240 días al año (*Veehof et al, 1999*). En otros estudios españoles (*Valderrama et al, 1998; Garrido-Garrido et al, 2011*) la pregunta se plantea en términos de consumo mantenido durante meses o años.

En esta investigación los grupos terapéuticos más utilizados, concuerdan con otros estudios donde los fármacos para sistema musculoesquelético (analgésicos, antiinflamatorios y antirreumáticos) seguidos por los indicados para el sistema cardiovascular (antihipertensivos, diuréticos, glucósidos cardiacos) y para el sistema nervioso fueron los más consumidos (*Hershman et al, 1995; Crensil et al, 2010*). En la Encuesta Nacional de Salud los fármacos más consumidos fueron los antihipertensivos, para el dolor, los tranquilizantes, para el colesterol y para el corazón en este orden.

En otros estudios sin embargo los más utilizados fueron los fármacos cardiovasculares seguidos de los fármacos para el sistema nervioso central (*Helling et al, 1987*) y también después de estos le siguen en importancia los indicados para el sistema metabólico (*Johnell y Klarin, 2007*).

En lo que concierne a la recogida de información del protocolo en cuanto al nivel educacional en este estudio se optó por realizar el registro en base a los años de educación formal (tomado del censo), pues reflejaba con mayor precisión la situación real de los encuestados, como se ha demostrado en un estudio previo (*Bermejo, 1993*) pero para poder comparar con otros estudios se

utilizó tanto una como otra variable (nivel de estudios y años formales) sin encontrar asociación en ningún caso entre la mortalidad y el consumo de fármacos (valor de $p > 0,05$).

El hecho de considerar los años de educación formal obedece a las circunstancias históricas que afectan al primer tercio del siglo XX en España, donde la asistencia a la escuela no era obligatoria ni se efectuaba de forma regular y más concretamente en las zonas rurales (*García et al, 2001*).

La heterogeneidad cultural de la muestra y los niveles de educación son algo más elevados en otros estudios españoles en ancianos (*Damián et al, 1999*).

La variedad ocupacional de la población participante es un claro indicador de la pluralidad sociológica en la composición de la misma. El tamaño poblacional así como la elevada participación de las poblaciones en este estudio basal permiten un análisis preciso del consumo de fármacos y obtener un conjunto de datos sobre aspectos de la salud, estilos de vida y FRCV en ancianos, amplio y de valor poblacional indicativo, aunque no sea representativo de toda la población española.

La población NEDICES no representa a la población anciana española en su totalidad, pues el método de elección no permite esta inferencia. La población NEDICES representa tan sólo a las poblaciones de las que se ha extraído la muestra desde una perspectiva estadística. Sin embargo, como conjunto o por áreas y desde una perspectiva epidemiológica, puede ser indicativa de muchas poblaciones ancianas españolas

6.3. Población seleccionada

La población elegida está integrada por personas de 65 y más años, pertenecientes a las áreas geográficas definidas anteriormente. Los datos sobre consumo de fármacos se obtuvieron en 5052 sujetos (95,7% de los seleccionados) entre las tres zonas.

La mediana de edad fue de 73 años (rango 65-103 y media 74,15 años) similar a otros estudios españoles (*Valderrama et al, 1988; Tomás et al, 1999; Damián et al 1999*).

Demográficamente el 32% estaban en el tramo de 65-69 años, el 27% en el de 70-74 años, el 18,2% en el de 75-79 años, el 13,6% en el de 80-84 años y un 9% en el de 85 y más. Esto es similar al estudio de López-Pousa (1995).

Los índices de envejecimiento en la población española (según el avance del padrón municipal a 1 de Enero de 2012 del Instituto Nacional de Estadística), son 17,4% en personas de 65 y más años, entre 65 y 79 el 12,1% y las personas de 80 y más años son el 5,3% (*INE, 2012*). El índice de envejecimiento de la población estudiada difiere según áreas. En Las Margaritas fue del 15,5% (31-12-1993); en Lista es del 16,5% y en Arévalo fue la más envejecida (zona rural) fue del 24%. Si se trasladan estos datos a las comunidades autónomas que forman parte del estudio, en la comunidad de Madrid el índice de envejecimiento es del 14,4% y en Castilla y León es del 22,5% (*INE, 2008*). El envejecimiento más elevado se observa en la zona rural al igual que en el resto del territorio Español.

6.4. Entrevistadores

Mediante el entrenamiento y preparación de los entrevistadores por personal cualificado se persiguió conseguir la unificación de criterios en cuanto al registro de la información en el protocolo y que los datos poblacionales obtenidos fueran el reflejo de la realidad social existente así como las circunstancias de salud de cada individuo investigado.

Por motivos de eficiencia y de operatividad los entrevistadores fueron entrenados separadamente. En las áreas de Lista y Las Margaritas lo hicieron conjuntamente, mientras que en Arévalo lo hicieron separadamente. El número de sesiones de entrenamiento oscilaron entre 6 y 7 durante un periodo de 15 días. Cada sesión tuvo una duración media entre 2 y 3 horas y trataba sobre aspectos relacionados con el estado de salud y factores de riesgo cardiovascular.

Para mejorar pormenorizadamente la realización de la entrevista se utilizaron medios de reproducción audiovisual que simulaban entrevistas para los fines propuestos.

Con la finalidad de garantizar la preparación de los entrevistadores al finalizar el periodo de entrenamiento cada sujeto tuvo que realizar una entrevista con un sujeto y se le proporcionaba un certificado de capacitación, una vez superada la prueba.

En todas las áreas y para conseguir la estandarización en la recogida de datos, el equipo director del entrenamiento fue el mismo.

6.5. Instrumentos

En el estudio basal se aplica un protocolo (cuestionario que debía ser cumplimentado por todos los participantes o allegados) que consiste en una encuesta estandarizada. El protocolo incluía unos 500 ítems que evaluaban datos demográficos (estado civil, escolarización, convivencia, ámbito social de convivencia, profesión, etc.), estado general de salud, capacidad funcional, FRCV, salud percibida, escolarización, actividad física, y varias características sobre los estilos de vida además de un protocolo de cribado de varias enfermedades neurológicas (demencia, ictus, temblor, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral).

La categorización de las enfermedades sistémicas (EC) y FRCV se hizo por referencia del participante y/o allegados de acuerdo con preguntas estandarizadas sobre cuyo significado fueron entrenados los entrevistadores legos (como se apuntó anteriormente) de acuerdo con el manual de procedimientos del estudio WHO-AAD (*Who-Program for Research on Aging, 1990*). Así mismo a los pacientes se les comunicó que siempre vinieran acompañados de un allegado y aportaran todos los informes médicos que tuvieran (tanto de los médicos de familia, de los especialistas o informes hospitalarios) con el objetivo de comprobar la veracidad de la información aportada.

Las enfermedades listadas fueron enunciadas verbalmente a los entrevistados (anemia, artrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer o tumores, cataratas, fractura de cadera, osteoporosis, problemas de la vista, problemas

nerviosos o depresivos, problemas de la próstata, sordera, trastornos de la circulación en extremidades, varices). Estas eran coincidentes con las mismas del estudio EPESE norteamericano (*Cornoni-Huntley et al, 1986*). El protocolo permitía para este ítem tres posibilidades de respuesta (afirmativa: si padece, negativa: no padece, o no sabe). Además se admitió notificar otras enfermedades (un listado breve) y denominaciones populares para las mismas cuyos significados eran conocidos por los entrevistadores.

De igual forma, se evaluó si la presencia de alguno de estos procesos afectaba a la capacidad funcional en la vida diaria como salir a la calle, visitar a los amigos, cuidar de la casa o ir a algún espectáculo. Una pregunta adicional solicitaba al entrevistado que especificara que trastorno crónico le limitaba o dificultaba para hacer sus actividades diarias.

Los FRCV y enfermedades cardiovasculares fueron adaptadas del Proyecto MONICA (*World Health Organisation, 1990*). (El ictus y AIT tenían un cuestionario específico más largo, también del proyecto MONICA).

Los registros de la ingesta de alcohol y consumo de tabaco también constaban de varias preguntas que categorizaron la cantidad y duración del consumo. Estas preguntas fueron adaptadas al español del Manual de Procedimientos del estudio WHO-AAD (*WHO-AAD- Program for Research on Aging, 1990*).

La salud subjetiva o autoevaluada se ha medido en múltiples estudios puesto que es un indicador fiable de evolución (*McDowell y Newell, 1987; Baron-Epel y Kaplan, 2001*). En España se utiliza en la Encuesta Nacional de Salud (ENS) (*Encuesta Nacional de Salud, 2006*) y otros estudios en ancianos (*Damián et*

al, 1999). En el protocolo NEDICES a la pregunta: *¿como diría que es su salud en general?* se establecieron cinco niveles de respuesta que van desde “muy buena” a “muy mala” y además para obtener los datos más exactos se incluyeron otras dos preguntas que ayudan a precisar el estado subjetivo de salud: una comparando con otros sujetos de su misma edad y sexo y otra donde se le pide al sujeto que evaluara su estado de salud actual comparándola con la de hace un año. Ambas preguntas con los mismos cinco niveles de respuesta. En algunos estudios (*Baron-Epel et al, 2004*) estas matizaciones sobre la salud percibida han ayudado a precisar diversos pronósticos vitales.

El registro de la medicación se realizó mediante la pregunta (autorreferida) sobre los medicamentos que estaban tomando durante la última semana además de la aportación de los envases y cuando la información era dudosa se verificó la información con los respectivos médicos de familia. Se estimó que con este procedimiento se obtenía a un registro muy fiable sobre el consumo exacto.

Los instrumentos de cribado tanto para enfermedades neurológicas (demencia, ictus, depresión) fueron las versiones en español del MMSE de Folstein (versión modificada y extendida de 37 preguntas diseñadas por un estudio OMS (*Folstein et al, 1975; Baldereschi et al, 1994*) y para la incapacidad funcional la adaptación española FAQ de Pfeffer (*Pfeffer et al, 1982; Baldereschi et al, 1994*), ambas procedentes del proyecto WHO-ADD (Demencias Asociadas al envejecimiento de la OMS) (*Amaducci et al, 1991*).

La sensibilidad de los test de cribado para la demencia fue evaluada por un estudio piloto realizado en Madrid (H. Universitario “12 de Octubre”) en el área rural y en otros países (*Baldereschi et al, 1994; Quiroga et al, 2004*). El mismo instrumento de cribado en la demencia se ha validado en otros estudios en España (*Villanueva-Iza et al, 2003; Olazarán et al, 2005*) y en otras poblaciones en español (*Quiroga et al, 2004*).

El MMSE utilizado en esta investigación es una adaptación de Folstein (*Folstein et al, 1975*) modificada y ampliada para hispanohablantes y algunas preguntas se adaptaron para personas analfabetas (*Bermejo et al, 2007*). Contiene 37 items que incluyen orientación temporal y espacial, memoria, atención, cálculo, lenguaje, reconocimientos de objetos, órdenes elementales y capacidad visuoconstructiva. Las modificaciones con respecto al test inicial de Folstein afectan a la capacidad visuoconstructiva y añade dos círculos entrelazados. Con respecto a la ejecución de órdenes se muestra al entrevistado un sujeto levantando los brazos y se le solicita que imite el dibujo mientras que para la atención se añade un número de cinco dígitos y se le pide que los recite en orden inverso al de su presentación. En el ítem de repetición de una frase, se formuló: “*en un trigal había tres tigres*”.

La puntuación del test oscila entre 0 y 37 puntos (*Bermejo et al, 2007*) y como se ha señalado el rendimiento de este test se comprobó en un estudio piloto de un grupo de la OMS (*Baldereschi et al, 1994*), además existen datos de su utilidad diagnóstica en demencias (*Villanueva-Iza et al, 2003; Quiroga et al, 2004*).

En el estudio NEDICES se utilizó el FAQ (*Functional Activities Questionnaire*) de Pfeffer (*Pfeffer et al, 1981 y 1982*). Se trata de un cuestionario adaptado al español y ligeramente modificado del original donde se evalúan 11 actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) en una escala de valoración de 4 posibilidades para cada actividad, que oscilan desde la completa independencia (puntuación 0) a la dependencia completa (puntuación 3). Es decir a mayor puntuación mayor incapacidad. La puntuación igual o mayor a seis puntos indica déficit en las AIVD, (puntuación total, mínima 0 y máxima 33).

El FAQ de Pfeffer fue diseñado fundamentalmente para detectar la incapacidad funcional asociada a la alteración cognitiva y la demencia (*Pfeffer et al, 1981, 1982, 1984, 1987*).

Esta escala tiene validez concurrente con la escala de valoración cognitiva del MMSE (*Baztán et al, 2001*). La versión en castellano utilizada fue validada en población española en un estudio de un grupo de la OMS (*Baldereschi et al, 1994*). También existen validaciones frente a este diagnóstico en otros países y en España (*Villanueva-Iza et al, 2003; Olazarán et al, 2005*) y en Chile (*Quiroga et al, 2004*).

En el estudio NEDICES se consideró que con el FAQ de Pfeffer se podían categorizar a los pacientes en cuatro grupos: sujetos completamente independientes, con incapacidad leve (algún ítem de dependencia), con capacidad moderada (6-8 puntos), con incapacidad grave (9 o más puntos). Esta categorización se fundamenta en base a los estudios procedentes de la

ENS (CECS; 2001), a las recomendaciones de Pfeffer (*Pfeffer et al, 1982*) y de la Sociedad Americana de Geriátría (*Bermejo et al, 2007*).

6.6. Discusión de los resultados

Hasta ahora son muchos los estudios poblacionales donde se ha evaluado la prevalencia del consumo de fármacos, no obstante este número se reduce cuando lo que se investiga es la asociación entre el número de fármacos utilizados en personas mayores y la mortalidad general (*Espino et al, 2006*), aunque el interés por este tema se ha ido incrementando en los últimos años (*Hajjar et al, 2007*). Se sabe que las personas mayores consumen gran cantidad de fármacos y la administración de los mismos de forma correcta está suponiendo un problema debido al incremento detectado de las reacciones adversas, las interacciones fármaco-fármaco o fármaco-enfermedad, el incumplimiento terapéutico y la utilización de algunas sustancias que representan un peligro para las personas mayores (*Zhang et al, 2001; Johnell y Klarin, 2007; Rossi et al, 2007*).

En España la financiación de los fármacos en personas mayores, durante el periodo de estudio era universal y gratuita en su inmensa mayoría, por lo que el acceso a los mismos no representa una dificultad añadida y la mayoría de ellos han sido prescritos por facultativos mediante recetas intercambiables en las oficinas de farmacia.

Los datos con respecto a los medicamentos en este estudio pertenecen al estudio NEDICES y se les supone gran validez interna debido a que la entrevista fue personal y están basados en tres áreas geográficas definidas

donde se demuestra una amplia dispensación de los mismos en la población anciana. El 80,9% de las personas de 65 y más años consumía al menos algún fármaco durante la última semana. Este elevado consumo está en consonancia con otros estudios revisados (*Valderrama et al, 1998; Veehof et al, 1999; Kaufman et al, 2002*) aunque se detecta una gran heterogeneidad y en otros estudios las cifras fueron superiores (*López-Torres et al, 1997; Kuzuya et al, 2006; Haider et al, 2008*) así como el de Vega et al, (1996) en el que los resultados fueron inferiores.

Tampoco se encontró uniformidad con respecto a la media de consumo por persona y día, en este estudio la media fue de 2,15 fármacos concordante con otras investigaciones (*Helling et al, 1987; Hershman et al, 1995; Lassila et al, 1996*) e inferiores a las obtenidas por otros investigadores (*Steiman et al, 2007; Johnell y Klarin, 2007*), esto en lo que a estudios internacionales se refiere, cuando nos acercamos al ámbito de los estudios españoles, encontramos cifras similares en Pedrera-Zamorano et al, (1999), en Frutos Bernal et al, (2011) y también hallamos medias de consumo superiores en Valderrama et al, (1998), y en López-Torres et al, (1997). Aunque las diferencias metodológicas entre los diversos estudios podrían explicar la disparidad en las cifras, como se observa en algunos de ellos, donde los criterios de inclusión difieren con respecto al presente estudio. En algunos las edades oscilaban entre los 70 y 75 años (*Steinman et al, 2007; Haider et al, 2008*) y en otros se incluyeron a los sujetos a partir de 65 años (*Helling et al, 1987; Lasilla et al, 1996*), al igual que en el estudio NEDICES.

Durante las últimas décadas muchas investigaciones informan del incremento experimentado en el consumo de medicamentos con respecto al incremento de la edad (*Campbell, 1985; Jørgensen et al, 1993; Jyrkkä et al, 2006*), siendo significativas en este estudio las medias y los porcentajes de consumo que se han obtenido en los grupos más mayores de 80-84 años (2,40 fármacos por persona y día) y en los de 85 y más años asciende a 2,42 fármacos. En términos porcentuales, el 86% consumían algún fármaco en el primer caso y el 85% en el segundo. Estos datos son similares a los obtenidos por Valderrama et al, (1988), Pedrera-Zamorano et al, (1999), y Jonhnel y Klarin (2007).

En lo que al sexo se refiere las mujeres presentan un mayor número de procesos crónicos (*Vega et al, 1996; van der Akker et al, 1998; Marengoni et al, 2008*) y además de los más prevalentes en esos grupos de edad, como la diabetes mellitus, las enfermedades cardiovasculares o la hipertensión arterial, hay enfermedades cuya aparición se da específicamente en mujeres, tales como las relacionadas con el inicio de la menopausia. Es un hecho ampliamente observado que la pérdida de masa ósea se produce con mayor frecuencia en las mujeres así como todo tipo de procesos de origen osteoarticular, problemas de ansiedad y depresión (*Jørgensen et al, 1993; Zunzunegui y Beland, 1995; Valderrama et al, 1998; Schäfer et al, 2010*) cuyos tratamientos obligan a prescribir fármacos tanto para el control del dolor crónico como para la prevención y ayudar a moderar la incapacidad funcional derivada de la patología subyacente. Los pacientes pluripatológicos presentan mayor mortalidad, mayor discapacidad y deterioro del estado funcional, dando lugar a un consumo concomitante de fármacos (*Gijsen et al, 2001*). Todos estos

argumentos evidencian el incremento del consumo de medicamentos (denominado con frecuencia polimedicación o polifarmacia) en las mujeres (*Hale et al, 1979; Landahl, 1987*).

El estudio EPESE (*Espino et al. 2006*), también demostró que las mujeres estaban más incapacitadas, más polimedicadas y con peor salud que los hombres.

En esta investigación, de forma similar a algunas realizadas con anterioridad, se observó un mayor consumo en las mujeres en todos los grupos de edad excepto en los de 85 y más años donde las cifras se igualan en ambos sexos. Como explicación al respecto muchos investigadores postulan que las personas que alcanzan edades avanzadas se debe a que gozan de mejor salud (la morbilidad se comprime) y consecuentemente no parece necesario consumir muchos fármacos (*Fries, 1980*).

Cuando se compararon las áreas geográficas incluidas en la investigación dos urbanas y una rural encontramos que la zona urbana correspondiente al barrio de Lista, zona Centro de Madrid, resultó tener unos porcentajes y medias de consumo más elevados que los otros dos centros. El hecho diferencial con respecto a esta zona en comparación con las otras dos reside en que sus habitantes pertenecen a la clase media y media alta y puede ser una circunstancia que opere a favor del elevado consumo, pero esta no ha sido analizada en la presente investigación.

Como se ha indicado previamente el objetivo de este estudio fue determinar la posible relación entre el consumo de fármacos y la mortalidad general en

personas mayores de 65 años en la cohorte NEDICES. En el análisis estadístico para el modelo multivariado (regresión de Cox) se obtuvo que el consumo a largo plazo (13 años) de dos o más fármacos resultó ser un predictor independiente de la mortalidad en personas mayores de 65 años ($p < 0,05$), (para 2 fármacos: HR 1,28 [IC 95% = 1,09 - 1,50], para 3 fármacos: HR 1,46 [IC 95% = 1,24 - 1,72] para 4 fármacos: HR 1,50 [IC 95% = 1,26 - 1,79], para 5 ó más fármacos: HR 1,84 [IC 95% = 1,55 - 2,17]), después del ajuste para las variables sexo masculino (HR 1,94 [IC 95% = 1,76 - 2,15]), edad por grupos (70-74 años: HR 1,44, [IC 95% = 1,23 - 1,67]), (75-79 años: HR 2,13, [IC 95% = 1,77 - 2,56]), (80-84 años: HR 2,90 [IC 95% = 2,31- 3,63]), (≥ 85 años: HR 4,10,[IC 95% = 3,12 - 5,38]), centro ($p > 0,05$), años de estudio ($p > 0,05$), la comorbilidad: diabetes mellitus tipo 2 (HR 1,47 [IC 95% = 1,31 - 1,64]), la EPOC (HR 1,49 [IC 95% = 1,33 - 1,66]), la fractura de cadera (HR 1,39 [IC 95% = 1,14-1,70]), la demencia (HR 2,96 [IC 95% = 2,50 - 3,51]) . El consumo de alcohol (HR 0,84 [IC 95% = 0,75 - 0,93]), así como los centros de Arévalo (HR 0,77 [IC95% = 0,68 - 0,87]) y Las Margaritas (HR 0,77 [IC 95% = 0,68 - 0,87]) resultaron ser factores protectores ($p > 0,05$).

En el corto plazo (cinco años) lo era el consumo a partir de cuatro fármacos ($p = ,000$), (HR 1,80 [IC 95% = 1,34 - 2,43]) y para cinco o más fármacos ($p = ,000$), (HR 2,07 [IC 95% = 1,56 - 2,74]), aunque como se puede observar en la tabla 24, el consumo de dos fármacos a cinco años presentaba significación estadística ($p = 0,032$) y (HR 1,36 IC 95% =1,03 - 1,80) no siendo significativo para los que consumían tres fármacos ($p = 0,09$) y (HR 1,29 [IC 95% = 0,96 - 1,73]).

En un segundo modelo de regresión de Cox, además de las variables demográficas, la edad en años, la alfabetización, centro, los grupos de fármacos (agrupado el consumo entre 0 y 1 fármaco, y en dos fármacos o más), las enfermedades que habían resultado significativas en el primer modelo de regresión de Cox, también se introdujeron los subgrupos terapéuticos más utilizados en la cohorte y la salud subjetiva agrupada en las tres categorías descritas anteriormente. En este modelo resultaron significativas ($p < 0,05$) las variables edad (HR 1,08 [IC 95% = 1,07 - 1,10]), consumo de 2 o más fármacos (HR 1,23 [IC 95% = 1,10 - 1,38], la salud subjetiva regular (HR 1,28 [IC 95% = 1,15 - 1,43], salud subjetiva mala y muy mala (HR 1,59 [IC 95% = 1,38 - 1,84], la diabetes mellitus tipo 2 (HR 1,49 [IC 95% = 1,32 - 1,67], EPOC (HR 1,36 [IC 95% = 1,20 - 1,55]), la fractura de cadera (HR 1,40 [IC 95% = 1,14 - 1,74]), la demencia (HR 2,48 [IC 95% = 2,04 - 3,00]), y entre los fármacos resultaron significativos los broncodilatadores inhalados (HR 1,25 [IC 95% = 1,00 - 1,55]), diuréticos del ASA (HR 1,67 [IC 95% = 1,36 - 2,04]) y glucósidos cardíacos (HR 1,20 [IC 95% = 1,01 - 1,44]). Los centros Arévalo y las Margaritas resultaron ser factores protectores (HR 0,71 [IC 95% = 0,63 - 0,80]) y (HR 0,71 [IC 95% = 0,63 - 0,82]).

Además los resultados confirman el poder discriminativo de los modelos sobre la base de la comparación del índice “C” de Harrell, con resultados que arrojan valores de 0,7291 y 0,7349 en el primer y segundo modelo de regresión de Cox respectivamente. Su capacidad predictiva fue demostrada por la concordancia entre el tiempo de supervivencia observado y el predicho por el modelo Cox.

El incremento en el riesgo de mortalidad en personas consumidoras de fármacos, concuerda con un estudio americano (*Espino et al, 2006*) realizado en una cohorte de personas de 65 y más años donde el riesgo de mortalidad se incrementó en un 27% en aquellos individuos que utilizaban cuatro o más fármacos y también concuerda con el realizado por *Campbell (1995)* donde informa que el consumo de fármacos es un predictor independiente de mortalidad. Aunque hay que matizar que la metodología utilizada en ambas investigaciones presenta diferencias con respecto al presente estudio que van desde el factor étnico, selección de la muestra, edad de los seleccionados y el tiempo de seguimiento de la cohorte.

Un estudio japonés (*Iwata et al, 2006*) informa de que existe un elevado riesgo de mortalidad en personas mayores de 85 años, un año después del alta hospitalaria cuando estas consumían seis o más fármacos comparadas con aquellas que utilizaban dos o menos. En el mismo sentido la investigación llevada a cabo en un departamento geriátrico de un hospital en España (*Alarcón et al, 1999*) encontró un elevado riesgo de mortalidad a los seis meses del alta en pacientes con alto consumo de fármacos.

El estudio KUOPIO 75+ (*Jyrkkä et al, 2009 b*) realizado en Finlandia, distribuyendo las categorías de análisis entre polifarmacia (entre 6 y 10 fármacos) y excesiva polifarmacia (más de 10 fármacos) obtuvo que el riesgo de mortalidad entre consumidores fue el doble ($HR = 2,3$) después del ajuste para determinadas covariables. Aunque estos resultados no son comparables

con los datos del estudio NEDICES; no obstante se evidencia que el consumo excesivo de fármacos es un predictor independiente de mortalidad.

Otro aspecto relacionado con el consumo de fármacos viene determinado por el tiempo de supervivencia. Para Landahl (1987) las medias de supervivencia fueron inferiores (reflejadas según las tablas de Kaplan-Meier) en la medida que se incrementaba el número de fármacos utilizados por los distintos grupos de edad. En concordancia con estos datos Fernández-Merino et al, (2003) informa que la supervivencia puede verse reducida cuando se utilizan cuatro o más fármacos.

En todo el ámbito sanitario se advierte el interés que suscita en muchas investigaciones el incremento en el consumo de fármacos en relación a la comorbilidad (*Gijsen et al, 2001*), la severidad de los procesos (*Fortin et al, 2005*), la salud percibida (*Idler y Benjamini, 1997; Mossey y Shapiro, 1982; Kaplan y Camacho, 1983*) y la capacidad funcional (*Fried et al, 1998; Gijsen et al, 2001*). En este estudio se controló la posible influencia que otros factores (covariables) pudieran tener sobre el consumo de medicamentos y para ello se utilizó el análisis que correlacionaba (correlaciones de Pearson y de Spearman) el consumo de fármacos, la salud percibida, la comorbilidad y capacidad funcional. Los resultados obtenidos confirmaron que el elevado consumo de fármacos, al menos en parte vendría determinado por la incapacidad funcional, medida mediante el test de Pfeffer ($R = 0,17$), la salud percibida agrupada en tres categorías: buena y muy buena, regular, y mala y muy mala ($R = 0,32$) y el número de enfermedades concomitantes ($R = 0,48$) ($p < 0,05$)

Se ha verificado que la presencia de determinadas enfermedades en un mismo individuo contribuyen a incrementar el consumo de fármacos (*Hajjar et al, 2007*). Estas patologías por sí mismas o en presencia de otras son fuertes predictores de mortalidad, tal es el caso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*Jyrkkä et al, 2009 b*), la diabetes mellitus tipo 2 (*Kuzuya et al, 2006*) o la demencia y sus tipos (*Ostbye et al, 1999; Feil et al, 2003*). También en este estudio las tres enfermedades anteriores, demencia ($p = ,000$ y HR 2,96) diabetes mellitus tipo 2 ($p = ,000$ y HR 1,47), EPOC ($p = ,000$ y HR 1,49) junto con la fractura de cadera ($p = ,001$ y HR 1,39) resultaron ser predictores de mortalidad coincidiendo con algunos estudios (*Tonetti et al, 1997; Jagger y Clarke, 1988; Endres et al, 2006*).

Como se observa en esta cohorte la salud subjetiva en sus dos categorías de regular, mala y muy mala fueron significativas y por tanto predictores de mortalidad al igual que en otras investigaciones (*Wolinsky y Johnson, 1992; Idler y Benjamini, 1997*).

El consumo de determinados fármacos como los broncodilatadores inhalados, los diuréticos del ASA y los glucósidos cardiacos resultaron ser predictores de mortalidad en la cohorte. La prescripción de estos fármacos es muy frecuente en el tratamiento de enfermedades graves tales como las cardiopatías, las enfermedades respiratorias y están indicados, tanto los diuréticos como los glucósidos cardiacos, según qué casos, para el control de la hipertensión arterial. Todas estas patologías a su vez están relacionadas con elevadas tasas de mortalidad en población anciana como se observa en muchas

investigaciones (*López-Torres et al, 1997; Kaufman et al, 2002; Crentsil et al, 2002*), ya que son procesos que alteran los sistemas esenciales para el mantenimiento de la homeostasis (*Gijsen et al, 2001*).

6.7. Consideraciones metodológicas al estudio

Es importante reseñar que lo que en este estudio aparece bajo la denominación “consumo de fármacos” en la gran mayoría de las publicaciones revisadas, esta variable aparece bajo la denominación de “polifarmacia” o “polimedicación”, de ahí que en el desarrollo de la investigación estas palabras aparezcan con frecuencia e indistintamente y en realidad aluden al consumo de fármacos en mayor o menor grado.

El número de fármacos referidos puede ser inferior al real pues los hipnóticos son considerados por muchos ancianos como “pastillas para dormir” que toman de forma irregular y por tanto no se mencionan siempre.

Nuestro estudio puede estar sesgado porque no toma en consideración el consumo de fármacos “no prescritos” y aquellos que se dispensan sin receta médica. En este sentido existen estudios que establecen una asociación significativa entre fármacos prescritos y no prescritos y el número real de fármacos utilizados (*Bjerrum et al, 1998*). Por lo que puede que estén subestimadas las cifras de consumo. Sin embargo estos sesgos pueden aparecer compensados, en algún grado, por el hecho constatado de la extensiva falta de adherencia al tratamiento en la población, ya que mucha de la medicación dispensada no se consume (*Lassen, 1989*).

Otra circunstancia a tener en cuenta es que no se diferenci6 el consumo entre institucionalizados y no institucionalizados. Esta circunstancia si ha sido tomada en cuenta en otras investigaciones (*Jyrkkä et al, 2006*) demostrando que las personas institucionalizadas presentan peores condiciones físicas y psíquicas (discapacidad en la actividad, deterioro cognitivo, déficits sensoriales) y el deterioro en la salud objetiva lleva aparejado entre otras cosas un incremento en el consumo de medicamentos.

Cuando se analiza el consumo de fármacos no todas las investigaciones utilizan el mismo punto de corte para las estimaciones; en este se estableció como referencia el consumo entre cero y cinco o más fármacos al igual que muchas de las investigaciones revisadas (*Espino et al, 2006; Steiman et al, 2006; Rossi et al, 2007; Haider et al, 2008*) pero esto no siempre concuerda y en otras se han utilizado para el análisis diferentes intervalos de consumo (*Kuzuya et al 2006; Jyrkkä et al, 2009 b*).

Otra limitación al estudio puede ser el hecho de no haber investigado exhaustivamente las causas de mortalidad, además de la no inclusión de indicadores de gravedad y severidad de los procesos mediante índices elaborados para esta finalidad (*Charlson et al, 1987*).

A pesar de que el número de participantes en el estudio es elevado, durante el análisis se observa que a medida que se introducen nuevas variables para un ajuste más exacto del modelo, se producen mayores pérdidas con respecto a la variable consumo de fármacos lo que representa a nuestro modo de ver, la principal limitación al estudio, pues evidencia la existencia de muchos sujetos

en los cuales no se conoce el consumo. No todas las variables están registradas en todos los sujetos.

El tamaño de la muestra es considerable tanto en un contexto nacional como internacional, superior a la mayoría de los estudios europeos multicéntricos, salvo algunos como el estudio de Rotterdam (*Hofman et al, 1991*). Los estudios realizados con metodología multicéntrica, como el MRC (*Chadwick, 1992*) y otros estudios europeos agrupados como el CLESA-Project (*Minicucci et al, 2003*) con más de 10.000 participantes. También el estudio multicéntrico EPESE (*Cornoni-Huntley et al, 1986*) tiene un número más elevado de personas participantes.

La mayor solidez al estudio (cohorte) lo constituye la duración del mismo con un seguimiento de 13 años y consecuente registro de fármacos durante este periodo. (Poblacional en dos cortes).

A pesar de que los participantes fueron una muestra simple de la comunidad, parece razonable generalizar los resultados a toda la población anciana de las áreas estudiadas.

CONCLUSIONES

7. Conclusiones

- El consumo de fármacos se incrementa con la edad, siendo los grupos de más edad los que mayor número de fármacos consumen.
- Las mujeres consumen más en todas las categorías, sin embargo tienen mayor supervivencia y una mortalidad más reducida que los hombres.
- La supervivencia media se reduce con el incremento en el consumo de fármacos y queda demostrado en este estudio que el consumo de fármacos es un predictor independiente de mortalidad, después del ajuste para el centro, la edad, sexo, alfabetización, la comorbilidad (analizadas las enfermedades más frecuentes en este grupo de edad), tipos de fármacos (de uso más frecuente en esta población) y la salud subjetiva.
- En este estudio se verifica que en el corto plazo (5 años), el consumo a partir de cuatro fármacos es un predictor independiente de mortalidad y así mismo en el largo plazo (13 años) pronostica la mortalidad a partir de dos fármacos.
- El elevado consumo de fármacos aparece asociado a la mortalidad, verosímilmente porque es un marcador de la presencia de comorbilidad y de la severidad de los procesos comórbidos.
- De esta investigación se deduce que el consumo de fármacos es en sí mismo una variable que predice un incremento de mortalidad de forma independiente.
- Algunos fármacos como los broncodilatadores inhalados, diuréticos del ASA y glucósidos cardíacos son predictores de mortalidad.

También la salud subjetiva en sus acepciones de regular, mala o muy mala se significa como predictor de mortalidad.

- la fortaleza del estudio está en ser un estudio poblacional con dos cortes de seguimiento y la limitación es que la inclusión de muchas variables hace que se pierdan muchos sujetos en los cuales no se conoce el consumo.

ANEXOS

PUBLICACIONES RELACIONADAS

Artículos

- Benito-León J, Louis E, Rivera-Navarro, J, Medrano M, Vega S, Bermejo-Pareja F. Low morale is associated with increased risk of mortality in the elderly: a population-based prospective study (NEDICES). *Age and Ageing* 2010; 39: 366-373.
- Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R, Medrano MJ, Bermejo-Pareja F. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimer Dis* 2011; 26: 543-551.
- Villarejo A, Bermejo-Pareja F, Trincado R, Olazarán J, Benito-León J, Rodríguez C, Medrano MJ, Boix R, Vega S. (2011). Memory impairment in a simple recall task increases mortality at 10 years in non-demented elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 182-187.
- Posada J, Benito-León J, Louis E, Trincado R, Villarejo A, Medrano M. Mortality from Parkinson's disease: A population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord* 2011; 26: 2522-9.
- Fernández-Ruiz M, Guerra-Vales JM, Trincado R, Medrano MJ, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Hip fracture in three elderly populations of central Spain: data from the NEDICES study. *Intern Emerg Med* 2011 Nov 23. [Epub ahead of print]. PubMed PMID: 22108851.

GLOSARIO Y ABREVIATURAS

GLOSARIO

- **Causa básica de defunción:** Es la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron directamente a la muerte, o las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal.
- **Causa de muerte:** Se entiende como el conjunto de todas aquellas enfermedades, estados morbosos o lesiones que produjeron la muerte o que contribuyeron a ella, y las circunstancias del accidente o de la violencia que produjo dichas lesiones.
- **Comorbilidad:** presencia de varias patologías en una misma persona, en un momento determinado.
- **Defunción:** se considera defunción el fallecimiento de toda persona nacida viva, independientemente de las horas que haya vivido.
- **Demencia:** síndrome adquirido y persistente en el que se encuentran alteradas varias funciones mentales superiores, producido por patología orgánica que cursa sin alteraciones del nivel de conciencia y provoca una incapacidad en la actividad social y laboral.
- **Demografía:** ciencia que estudia el tamaño, crecimiento y estructura de las poblaciones, así como de los factores (fertilidad, mortalidad, migración) que intervienen en su modificación.
- **Desviación estándar (DE):** medida de la dispersión de los valores de una variable en torno a la media.
- **Discapacidad:** limitación o pérdida de función para realizar una actividad en el modo que se considera habitual como consecuencia de una enfermedad.

- **Epidemiología:** ciencia que estudia la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas, así como las causas que las provocan.
- **Esperanza de vida:** número promedio de años de vida que se espera que vivan las personas al nacer.
- **Factor de riesgo:** atributo o exposición que está causalmente asociado con una mayor probabilidad de enfermedad o lesión.
- **Hazard ratio:** Concepto de razón de tasas instantáneas. Al cociente entre dos tasas instantáneas se le denomina Hazard Ratio. Permite conocer cuánto aumenta o disminuye el riesgo de que se produzca el evento de interés bajo determinadas condiciones
- **Incidencia:** nuevos casos de una enfermedad que aparecen en una población en un periodo de tiempo determinado.
- **Intervalo de confianza:** Es un rango de valores (calculado en una muestra) en el cual se encuentra el verdadero valor del parámetro, con una probabilidad determinada.
- **Prevalencia:** número de casos existentes de una enfermedad de una determinada población en un momento concreto.
- **Riesgo relativo:** Medida de la intensidad de una asociación. Se calcula como el cociente entre el riesgo de enfermedad o muerte en dos poblaciones, los expuestos al factor de riesgo y los no expuestos.

ABREVIATURAS

ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria

ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo.

AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos.

AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria.

AIT: Accidente Isquémico Transitorio.

ATC: Clasificación anatómica, terapéutica y química.

CIE-9: Clasificación Internacional de Enfermedades 9ªed.

DE: Desviación Estandard

DM: Diabetes Mellitus.

EA: Enfermedad de Alzheimer.

EC: Enfermedades Crónicas.

ENC: Enfermedades Neurológicas Crónicas.

ENS: Encuesta Nacional de Salud.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EP: Enfermedad de Parkinson.

FAQ: Functional Activities Questionnaire.

FR: Factor de Riesgo.

FRCV: Factores de Riesgo Cardiovascular.

HR: Hazard Ratio (riesgo de mortalidad en este estudio).

HTA: Hipertensión Arterial.

IC: Intervalo de Confianza.

Ictus: Accidente cerebrovascular agudo (trombótico o hemorrágico) causado por un trastorno de la circulación cerebral que ocasiona una alteración transitoria o definitiva del funcionamiento de una o varias partes del encéfalo

INE: Instituto Nacional de Estadística.

MMSE: Mini Mental State Examination.

NEDICES: Neurological Disorders in Central Spain

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SNS: Sistema Nacional de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alarcón T, Bárcena A, González-Montalvo JI, Peñalosa C, Salgado A. Factors predictive of outcome on admission to an acute geriatric Ward. *Age and Ageing* 1999; 28: 429-432.
2. Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, Lippi A, Nencini P, Maggi S, et al. The World Health Organization cross-national research program on age associated dementias. *Aging* 1991; 3: 89-96.
3. Amaducci L. Italian Longitudinal Study on Aging: incidence study of dementia. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 19-22.
4. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index, including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 1995; 152.
5. Anderson DW y Kalton G. Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat* 1990; 2: 309-321.
6. Anónimo. Canadian study of health and aging: study methods and prevalence of dementia. *CMAJ* 1994; 150: 899-913.
7. Appels A, Bosma H, Grabauskas V, Gostautas A, Sturmans F. Self-rated health and mortality in a Lithuanian and a Dutch population. *Soc Sci Med* 1996; 42: 681-689.
8. Arbas E, Garzon R, Suarez A, Buelga C, Pozo M, Comas A et al. Consumo de medicamentos en mayores de 65 años: problemas potenciales y factores asociados. *Aten Primaria* 1998; 22: 165-170.
9. Baldereschi M, Amato MP, Nencini P, Pracucci G, Lippi A, Amaducci L et al. Cross-national interrater agreement on the clinical diagnostic criteria for dementia. WHO-PRA Age-Associated Dementia Working Group, WHO-Program for Research on Aging, Health of Elderly Program. *Neurology*. 1994; 44: 239-242.
10. Baron-Epel O y Kaplan G. General subjective health status or age-related subjective health status: does it make a difference? *Soc Sci Med* 2001; 53: 1373-1381.
11. Baron-Epel O, Shemy G, Carmel S. Prediction of survival: a comparison between two subjective health measures in an elderly population. *Soc Sci Med*. 2004; 58: 2035-2043.
12. Battista RN y Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. *JAMC* 1999; 160: 1464-1467.

13. Baztan JJ, Hornillos MC, González-Montalvo JI. Valoración integral del anciano. Instrumentos de evaluación. En: *Neurogeriatría .Temas fundamentales*. Bermejo FP et al, ed. Aula Médica. Madrid. 2001; 27- 36.
14. Bermejo F, ed. *Nivel da salud y deterioro cognitivo en ancianos. Un estudio poblacional en tres barrios de Madrid*. SG Edits. Barcelona. 1993.
15. Bermejo FP, Gabriel R, Vega S, Morales JM, Rocca WA, Anderson DW. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: An illustration from Central Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 225-231.
16. Bermejo FP, Porta-Etessam J, Díaz JG, Martínez-Martin P, eds. *Más de cien escalas con interés en neurología*. Aula Médica. Madrid 2006.
17. Bermejo Pareja F, Benito León J, Carrillo Alcalá E, Carro Jiménez López MT, Vega Quiroga S. *Cohorte de ancianos NEDICES. Datos generales y de salud*. Bermejo Pareja (ED), EDIMSA, 2007. ISBN 987-84-7714-266-9.
18. Bjerrum L, Søgaaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: correlations with sex, age and drug regimen. A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54:197-202.
19. Brayne C, Huppert F, Paykel E. Gill, C. The Cambridge Project for Later Life: Design and Preliminary Results. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 71-75.
20. Brayne C; Nickson J, McCracken C. MRC-CFA study. Cognitive Function and dementia in six areas of England and Wales: the distribution of MMSE and prevalence of GMS organicity level in the MRC- CFA Study. *Psychol Med* 1998; 28: 319-335.
21. Browson RC, Remington PL, Davis JR. *Chronic disease epidemiology and control*. American Public Health Association. Washington. 1993.
22. Buajordet I, Ebbesen J, Erikssen J, Brørs O, Hilberg T. Fatal adverse drug events: the paradox of drug treatment. *J Intern Med* 2001; 250: 327-341.
23. Campbell AJ, Diep C, Reinken J, McCosh L. Factors predicting mortality in a total population sample of the elderly. *J Epidemiol Community Health* 1985; 9: 337-342.
24. Carpenter I, Gambassi G, Topinkova E, Scholl M, Finne-Soveri H, Henrard JC. Community care in Europe. The aged in Home Care Project (adHOC). *Aging Clin Exp Res* 2004; 16: 259-269.

25. Carrillo Alcalá ME y Bermejo Pareja F. Demencia en nonagenarios. Revision sistematica de Estudios poblacionales con datos de España. *Rev Neurol* 2008; 47: 347-354
26. CECS. *Informe España 2001. Una interpretación de su realidad social*. Fundación Encuentro. Madrid. 2001.
27. Chadwick C. The MRC Multicentre Study of Cognitive Function and Ageing: A EURODEM Incidence Study in Progress. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 37-43.
28. Charlson ME, Pompei P, Alex KL, Mackenzie CR,. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-383.
29. Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9MC). 7ª ed. Ginebra: OMS; 2010. [Acceso 17 de Febrero de 2008]. Disponible en: **[Http://www.Cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm](http://www.Cdc.gov/nchs/icd/icd9.htm)**.
30. Cornoni-Huntley J, Brock DB, Ostfeldt AM et al, eds. *Establish population for epidemiological studies of the elderly, resource data book*. NIA. (NIH publication No. 86-2443).Washington, DC: US Government Printing Office. 1986.
31. Cornoni-Huntley J, Ostfeld AM, Taylor JO, Wallacw RB, Blazer D, Berkman LF et al. Establish population for epidemiologic studies of the elderly: study desing and methodology. *Aging (Milano)* 1993; 5:27-37.
32. Cox DR y Oaks D. *Analysis of survival data*. Chapman y Hall. New York. 1984.
33. Crentsil V, Ricks MO, Xue QL, Fried LP. A pharmacoepidemiologic study of community-dwelling, disabled older women: Factors associated with medication use. *Am J Geriatr Pharmacother* 2010; 8: 215-224.
34. Damian J, Ruigómez A, Pastor V, Martin-Moreno JM. Determinants of self assessed health among Spanish older people living at home. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53: 412- 416.
35. De Groot LC, Verheijden MW, de Henauw S, Schroll M, van Staveren WA. SENECA Investigators. Lifestyle, nutritional status, and mortality in elderly people across Europe: a review of the longitudinal results of the SENECA study. *J Gerontol A Biol Sci* 2004; 59: 1277-1284.

36. Del Barrio JL, de Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door to door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 179-188.
37. Encuesta Nacional de Salud (ENS). Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: [http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuesta Nacional/ encuesta2006/htm](http://www.msps.es/estadEstudios/estadisticas/encuesta%20Nacional/encuesta2006/htm).
38. Encuesta de Discapacidades, Deficiencias y estado de Salud (EDDES), véase Instituto Nacional de Estadística, 2002. Disponible en: <http://www.ine.es/prodyser/pubweb/discapa/disctodo.pdf>.
39. Endres HG, Dasch B, Lungenhausen M, Maier C, Smektala R, Trampisch HJ et al. Patients with femoral or distal forearm fracture in Germany: a prospective observational study on health care situation and outcome. *BMC Public Health* 2006; 6: 87.
40. Espino DV, Bazaldua OV, Palmer RF, Mouton CP, Parchman ML, Miles TP et al. Suboptimal medication use and mortality in an older adult community-based cohort: results from the Hispanic EPESE Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61:170-175.
41. Feil D, Marmon T, Unützer J. Cognitive Impairment, Chonic Medical Illness, and Risk of Mortality in an Elderly Cohort. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 551-560.
42. Fernández-Merino MC, Gude F, Faraldo-Valles MJ, Rey-Garcia J, Tato A, Beceiro F. Autopercepción de la salud en ancianos y mortalidad a los 5 años. Estudio en una comunidad rural. *Rev Esp Geratr Gerontol* 2003; 38: 311-315.
43. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I et al. AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005; 293: 1348-1358.
44. Fillenbaum GG, Hanlon JT, Landerman LR, Artz MB, O'Connor H, Dowd B et al. Impact of inappropriate drug use on health services utilization among representative older community-dwelling residents. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; 2: 92-101.
45. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
46. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, Vanasse A. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? *Can Fam Physician* 2005; 51: 244-245.

47. Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, Bild DE, Mittelmark MB, Polak JF et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *JAMA* 1998; 279: 585-592.
48. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303: 130-135.
49. Frutos-Bernal E, Martín Corral JC, Galindo Villardón P. Factores asociados a la polifarmacia en población anciana no institucionalizada. Análisis de la submuestra de la Encuesta Nacional de Salud 2006 para personas mayores de Castilla y León. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46: 303-605.
50. Gabriel RS y Bermejo FP. Investigación en poblaciones ancianas y en los servicios de atención a mayores: situación actual en España. *Todo Hospital* 1994; 106: 51-56.
51. Gabriel R, Alonso MA, Bermejo FP, Muñiz García J, López Rodríguez I, Suarez Fernández C et al. y Grupo Cooperativo de Trabajo EPICARDIAN. Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares en ancianos españoles. Diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 31: 327- 334.
52. Gabriel RS, Bermejo FP, Vega S et al. Survey of cardiovascular disease (acute myocardial infarction and stroke) and its risk factors in the elderly population of Spain: The EPICARDIAN Study-Methods and demographic findings. *CVD Prevention* 1999; 2: 290-300.
53. Ganguli M, Dodge HH, Mulsant BH. Rates and predictors of mortality in an aging, rural, community-based cohort: the role of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:1046-1052.
54. Ganguli M, Dodge HH, Shen CH, Pandav RS, Dekosky ST. Alzheimer disease and mortality. *Arch Neurol* 2005; 62: 779-784.
55. García FG, Sánchez MI, Pérez A, Martín E, Marsal C, Rodríguez G et al. Prevalencia de demencia en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin* 2001; 116: 401-407.
56. Garrido-Garrido EM, García-Garrido I, García-López-Duran JC, García-Jiménez F, Ortega-López I, Bueno-Cavanillas A. Estudio de pacientes polimedcados mayores de 65 años en un centro de asistencia primaria urbano. *Rev Calid Asist.* 2011; 26: 90- 96.

57. Génova MR y Pereira JC. Estudio Monográfico. Las expectativas de salud. En: *Las personas mayores en España. Informe 2002*. Sancho MC, ed Ministerio de Trabajo y asuntos sociales. Madrid 2002; 514-547.
58. Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 661-674.
59. Gude F, Fernández-Merino MC, Vérez-Vivero L. Morbilidad crónica y autopercepción de salud en los ancianos de una comunidad rural. *Aten Primaria* 1996; 17:108-113.
60. Guralnik JM, Kaplan G. Predictors of healthy aging. Prospective evidence from the Alameda County Study. *AJPH* 1998; 79:703-708.
61. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289: 107-1116.
62. Haider SI, Jhonell K, Thorslund M, Fastbom J. Anlysis of the Association Between Polypharmacy and Socioeconomic Position Among Elderly Aged ≥ 77 Years in Sweden. *Clin Ther* 2008; 30: 419-427.
63. Hale WE, Marks RG, Stewart RB. Drug use in a geriatric population. *J Geriatr Soc* 1979; 27: 374-377.
64. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polyfarmacy en Elderly Patients. *Am J Geriatric Pharmacother* 2007; 5: 345-351.
65. Hanlon JT, Schader, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 200-209.
66. Hanlon JT, Fillembaum GG, Kuchibhatla M, Artz MB, Boult C, Gross CR et al. Impact of inappropriate drug use on mortality and functional status in representative community dwelling elders. *Med Care* 2002; 40: 166-176.
67. Hanlon JT, Artz MB, Pieper CF, Lindblad CI, Sloane RJ, Ruby CM et al. Inappropriate medication use among frail elderly inpatients. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 9-14
68. Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15: 361-387.

69. Helling DK, Lemke JH, Semla TP, Wallace RB, Lipson DP, Cornoni-Huntley J. Medications use characteristics in the elderly: The Iowa 65+ Rural Health Study. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 4-12.
70. Hershman DL, Simonoff PA, Frishman WH, Paston F, Aronson MK. Drug utilization in the old old and how it relates to self perceived health an all-cause mortality: results from The Bronx Aging Study. *Am Geriatric Soc* 1995; 43: 356-360.
71. Higashi T, Shekelle PG, Solomon DH, Knight EL, Roth C, Chang JT et al. The quality of pharmacologic care for vulnerable older patients. *Ann Intern Med* 2004. 4; 140:714-720.
72. Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT, van den Ouweland FA. Determinants of disease and disability in the elderly: The Rotterdam Elderly Study. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 403-422.
73. Idler EL y Benyamini Y. Self-rated health and mortality: a review of twenty-seven community studies. *J Health Soc Behav* 1997; 38: 21-37.
74. IMSERSO. *Observatorio de las personas mayores. Longevidad y estado de salud. Observatorio de las personas mayores*. Madrid 2003. [Acceso 17 de septiembre de 2008]. Disponible en: [http://: www.imfersomayores.cisic.es](http://www.imfersomayores.cisic.es)
75. IMSERSO. Portal de mayores. Indicadores. Indicadores básicos. [Acceso 17 de Septiembre de 2009]. Disponible en: [http://:www.imfersomayores.csic.es](http://www.imfersomayores.csic.es).
76. Instituto Nacional de Estadística. INEbase. Demografía y población. Estimaciones y proyecciones. Estimaciones de la población actual en España (estimaciones a 1 de Julio de 2012). [Acceso 17 Septiembre de 2012]. Disponible en: <Http://www.ine.es/censo/tablas>.
77. Iwata M, Kuzuya M, Kitagawa Y, Suzuki Y. Underappreciated predictors for postdischarge mortality in acute hospitalized oldest-old patients. *Gerontology* 2006; 52: 92-98.
78. Jagger C y Clarke M. Mortality risks in the elderly: five-year follow-up of a total population. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 111-114.
79. Johnell K y Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly. *Drug Safety* 2007; 30: 911-918.

80. Jiménez MT, Almaraz A, Carrillo ME, Trincado R, Dominguez V. Factores asociados a mortalidad en mayores de 85 años. Estudio NEDICES. Cinco años de seguimiento. *Act Neurol Neurocienc Envejc* 2004; 2: 276-280.
81. Jiménez MT. Salud general, mortalidad y supervencia en personas mayes de 85 años. Estudio NEDICES, cinco años de seguimiento. Tesis. UCM. 2006.
82. Jörgensen TM, Isacson DG, Thorslund M. Prescription drug use among ambulatory elderly in a Swedish municipality. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1120-1125.
83. Jylhä M. Ten-Year change in the use of medical drugs among the elderly: A longitudinal study and cohort comparison. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 69-74.
84. Jyrkkä J, Vartiainen L, Hartikainen, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+ Study. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 151-158.
85. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Martikainen S. Patterns of drug use and factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in elderly persons. Results of the Kuopio 75+ Study: A cross-sectional analysis. *Drugs Aging* 2009; 26: 493-503 (a).
86. Jyrkkä J, Enlund H, Korhonen MJ, Sulkava R, Martikainen S. Polypharmacy status as an indicator of mortality in an elderly population. *Drugs Aging* 2009; 26: 1039-1048 (b).
87. Kalache A y Crepaldi G. The CLESA project. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 185-186
88. Kaplan GA y Camacho T. Perceived health and mortality: a nine-year follow-up of the human population laboratory cohort. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 92-304.
89. Kaplan EL y Meier P. Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
90. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the Unites States: The Slone Survey. *JAMA* 2002; 287: 337- 344.
91. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalization and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging* 2005; 22: 69-82.
92. Knottnerus JA, Metsemakers J, Höppener P, Limonard C. Chronic illness in the community and the concept of 'social prevalence'. *Fam Pract.* 1992; 9:15-21.

93. Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: The HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433-1439.
94. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Enoki, H, Hasegawa J et al. Underuse of medications for chronic diseases in the elders of community-dwelling older frail Japanese. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 598-605.
95. Landahl S. Drug treatment in 70-82-year-old persons. A longitudinal study. *Acta Med Scand* 1987; 221:179-184.
96. Lassen LC. Patient compliance in general practice. *Scan J Prim Health Care* 1989; 7: 179-180.
97. Lassila HC, Stoehr GP, Ganguli M, Seaberg EC, Gilby JE, Belle SH. Use of prescription medications in an elderly rural population: The MoVIES Project. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 589-595.
98. Lau DT, Kasper JD, Potter DE, Lyles A, Bennet RG. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch Intern Med* 2005; 165: 68-74.
99. Launer LJ. Overview of incidence studies of dementia conducted in Europe. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 2-13.
100. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivela SL, Isohau R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 809-817.
101. Lobo A, Saz P, Marcos G, Morales F. Incidence of dementia and other psychiatric conditions in the elderly: Zaragoza Study. *Neuroepidemiology* 1992; 11: 52-56.
102. Loeb SJ, Penrod J, Falkenstein S, Gueldner SH, Poon LW. Supporting older adults living with multiple chronic conditions. *West J Nurs Res* 2003; 25: 8-23.
103. López-Pousa S; Llinás J, Villalta J, Lozano R. The prevalence of dementia in Girona. *Neurologia* 1995; 10: 189-193.
104. López-Torres JL, Cerdá R, Fernández C, Requena M, Fernández C, Otero Puime A. Factores asociados al consumo de medicación crónica en personas ancianas. *Med Clin* 1997; 108: 572-576.
105. Maddox GL y Douglass EB. Self-assessment of health: a longitudinal study of elderly subjects. *J Health Soc Behav* 1973; 14: 87-93.

106. Mc Dowell I y Newell C. *Measuring Health. A guide to rating scales and questionnaires*. Oxford University Press. NY. 1987.
107. Maggi S, Zuccheto M, Griogioletto F, Baldereschi M, Candelise L, Scarpini E. The Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA): desing and methods. *Aging (Milano)* 1994; 6: 464-473.
108. Manubens JM, Martinez- Lage JM, Lacrux F, Muruzabal J, Larumbe R, Guarch C et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995; 14: 155-164.
109. Marengoni A, Winblad B, Karp A, Fratiglioni L. Prevalence of chronic diseases and multimorbidity among the elderly population in Sweden. *Am J Public Health* 2008; 98:1198-1200.
110. Menotti A, Mulder I, Nissinen A, Giampaoli S, Feskens EJ, Kromhout D. Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10 year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly). *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 680-686.
111. Minicucci N, Noale M, Bardage C, Blumstein T, Deeg DJ, Gindin J et al. Cross-national determinants of quality of life from six longitudinal studies on aging: The Clesa project. *Aging Clin Exp Res* 2003; 15: 187-201.
112. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 1348/2003, de 31 de Octubre, por el que se adapta la clasificación anatómica de medicamentos al sistema ATC. BOE 264: 38970, 2003. disponible en: <http://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>.
113. Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Ribera-Navarro J, Trincado R, Gabriel SR et al. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door to door survey of Neurological Disorders in three communities from Central Spain. *Public Health* 2004; 118: 426-433.
114. Mossey JM y Shapiro E. Self-rated health: a predictor of mortality among the elderly. *Am J Public Health* 1982; 72: 800-808.
115. Noale M, Maggi S, Minicuci N, Marzari C, Destro C, Farchi G et al; ILSA Working Group. Dementia and disability: impact on mortality. The Italian Longitudinal Study on Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16:7-14.
116. Newson R, Witteman J, Franco O, Stricker B, Breteler M, Hofman A. Predicting survival and morbidity-free survival to very old age. *Age (Dordr)* 2010; 32: 521-534.

117. Noale M, Minicuci N, Bardage C, Gindin J, Nikula S, Pluijm S et al; CLESA working group. Predictors of mortality: an international comparison of socio-demographic and health characteristics from six longitudinal studies on aging: the CLESA project. *Exp Gerontol* 2005; 40: 89-99.
118. Okun MA, Stock WA, Haring MJ, Witter RA. Health and subjective well-being: a meta-analysis. *Int J Aging Hum Dev.* 1984; 19:111-32.
119. Olazarán J, Mouronte P, Bermejo F. Validación de dos escalas de actividades instrumentales en la enfermedad de Alzheimer. *Neurologia* 2005; 20: 395-401.
120. Olshansky SJ, Carnes BA, Cassel CK. The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q* 1986; 64: 355-91.
121. Ostbye T, Steenhuis R, Wolfson C, Walton R, Hill G. Predictors of five-year mortality in older Canadians: The Canadian Study of Health and Aging. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47: 1249-1254.
122. Pedrera JD, Canal ML, Lavado JM, Postigo S, Sanchez S, Sanchéz M et al. Estudio de salud de las personas mayores en Extremadura: consumo de fármacos y patologías crónicas más frecuentes. *Rev Esp Salud Pública* 1999; 73: 677-686.
123. Perula LA, Martínez J, Espejo J, Rubio MV, Enciso I, Fonseca FJ et al. Estado de salud de la población mayor de 60 años y su relación con factores sociodemográficos (proyecto ANCO). *Aten Primaria* 1997; 20: 425-434.
124. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Bates D, Detels R. A survey diagnostic tool for senile dementia. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 515-527.
125. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol* 1982; 37: 323-329.
126. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Chance JM, Filos S, Bates DE. Use of the Manual Function Index in the older adults: reliability, validity, and measurement of change over time. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 922-935.
127. Pfeffer RI, Afifi AA, Chance JM. Prevalence of Alzheimer disease in a retirement community. *Am J Epidemiol* 1987; 125:420-436.
128. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validación de un test de tamizaje para el diagnóstico de demencia asociada a la edad, en Chile. *Rev Med Chil* 2004; 132: 467-478.
129. Rosen R y Mays N. Controlling the introduction of new and emerging medical technologies: can we meet the challenge?. *J R Soc Med* 1998; 91: 3-6.

130. Rossi MI, Young A, Maher R, Rodriguez KL, Appel CJ, Perera S et al. Polypharmacy and health beliefs in older outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 307-323.
131. Rumble RH y Morgan K. Longitudinal trends in prescribing for elderly patients: two surveys four years apart. *British J General Practice* 1994; 44: 571-575.
132. Saldrigas MV. El sistema de clasificación ATC de sustancias farmacéuticas para uso humano. *Panace@* 2004; 15: 50-60.
133. Schäfer I, von Leitner EC, Schön G, Koller D, Hansen H, Kolonko T et al. Multimorbidity patterns in the elderly: a new approach of disease clustering identifies complex interrelations between chronic conditions. *PLoS One* 2010; 5: e15941.
134. Schellevis FG, van der Velden J, van de Lisdonk E, van Eijk JT, van Weel C. Comorbidity of chronic diseases in general practice. *J Clin Epidemiol.* 1993; 46: 469-473.
135. Smith SM y O'Dowd T. Chronic diseases: what happens when they come in multiples?. *Br J Gen Pract* 2007; 57: 268-270.
136. Stoehr G, Lu SY, Lavery L, Bilt JU, Saxton JA, Chang CC et al. Factors associated with adherence to medications regimens by older Primary Care patients: The Steel Valley Seniors Survey. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6: 255-263.
137. Stallones RA. Epidemiological studies of health: A commentary on the Framingham study. *J Chron Dis* 1987; 40: 177S-180S.
138. Steinman MA, Maaravi Y, Walter LC, Hammerman-Rozenberg R, Stessman J. Evolution of medication use in Jerusalem elders: Results from the Jerusalem Longitudinal Study. *Drugs Aging* 2007; 24:133-45.
139. Svanborg A. Cohort differences in the Goteborg studies of Swedish 70-years old. En: *Epidemiology of Aging*. Brody JA, Maddox GL, eds. *Springer Pub Co.* NY. 1998; 27-35
140. Taylor AW, Price K, Gill TK, Adams R, Pilkington R, Carrangis N et al. Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an australian biomedical study. *BMC Public Health* 2010; 10:718.
141. Terry DF, Pencina MJ, Vasa RS, Murabito JM, Wolf PA, Hayes MK et al. Cardiovascular risk factors predictive for survival and morbidity-free survival in the oldest-old Framingham heart Study participants. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:1944-50.

142. Tomas MT, Centelles F, Valero C, Alcala A, Ceron A, Soler J et al. Prescripción crónica de fármacos en pacientes geriátricos de un centro de salud urbano. *Aten Primaria* 1999; 23: 121-126.
143. Tonetti J, Couturier P, Rémy A, Nicolas L, Merloz P, Franco A. [Proximal femoral fractures in patients over 75 years. Vital and functional prognosis of a cohort of 78 patients followed during 2.5 years]. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 1997; 83:636-644.
144. Tooth L, Hockey R, Byles J, Dobson A. Weighted multimorbidity indexes predicted mortality, health service use, and health-related quality of life in older women. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 151-159.
145. Valderrama E, Rodríguez F, Palacios A, Gabarre P, Pérez del Molino A. Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional. *Rev Esp Salud Pública* 1998; 72: 209-219.
146. Valderrama-Gama E, Damián J, Ruigómez A, Martín-Moreno JM. Chronic disease, functional status, and self-ascribed causes old disabilities among noninstitutionalized older people in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M716-M721.
147. Van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 367-375.
148. Van Duijn CM y Hofman A. Risk factors for Alzheimer's Disease: The EURODEM collaborative RE-Analysis of Case-Control Studies. *Neuroepidemiology* 1992; 11:106-113.
149. Veehof LJG, Stewart RE, Meyboom-de-Jong B, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 533-536.
150. Veehof LJG, Stewart RE, Haaijer-Ruskamp, Jong BM. The development of polypharmacy. A longitudinal study. *Family Practice* 2000; 17: 261-267.
151. Vega Quiroga S, Lopez Gay L, Bermejo Pareja F, de la Rosa Gil L, de Bustos Tabernero M et al. Consumo de fármacos en población mayor de 60 años en una zona rural. *Aten Primaria* 1996; 17: 496-500.
152. Villanueva-Iza C, Bermejo-Pareja F, Berbel-Garcia A, Trincado Soriano R, Rivera Navarro J. Validación de un protocolo clínico para la detección de la demencia en la población. *Rev Neurol* 2003; 36: 1121-1126.

153. Walter- Ginzburg A, Blumstein T, Chetrit A, Modan B. Social factors and mortality in the old-old in Israel: The CALAS study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2002; 57: S308-318.
154. WHO (World Health Organization). *Program for Research on Aging*. NIA-NIH-SMID. *Protocol of the Study*. SMID Centre. WHO. Florence.1990.
155. World Health Organization. *International Classifications of Impairments, Disabilities and Handicaps*. Geneva. WHO. 1980.
156. World Health Organization Cardiovascular Disease Unit. WHO MONICA Project: Monica manual. WHO. Geneva. Switzerland. 1990.
157. WHO (World Health Organization). *Guidelines for ATC classification and DDD assignment*. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology 2003.
158. Wolinsky FD y Johnson RJ. Perceived health status and mortality among older men and women. *J Gerontol*. 1992; 47: S304-S312.
159. Woo EK, Han C, Jo SA, Park MK, Kim S, Kim E et al. Morbidity and related factors among elderly people in South Korea: results from The Ansan Geriatric (AGE) cohort study. *BMJ Public Health*. 2007; 7:10
160. Zhang C, Sang J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW et al. Potentially inappropriate medication use in the community dwelling elderly. *JAMA* 2001; 286: 2823-2829.
161. Zunzunegui V y Béland F. La salud de las personas mayores de Leganés. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1995; 5: 245-258.

